



IQWiG-Berichte – Nr. 1340

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

**2. Addendum zum Auftrag A21-146**

**Addendum**

Auftrag: G22-13  
Version: 1.0  
Stand: 28.04.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Nivolumab (Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus) – 2. Addendum zum Auftrag A21-146

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

12.04.2022

## **Interne Auftragsnummer**

G22-13

## **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**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Nadia Abu Rajab
- Christiane Balg
- Sarah Mostardt

**Schlagwörter**

Nivolumab, Adenokarzinom, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

**Keywords**

Nivolumab, Adenocarcinoma, Health Care Costs, Epidemiology

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Zusammenfassung.....</b>	<b>9</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>11</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	10

**Abbildungsverzeichnis****Seite**

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	3
--	---

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CPS	Combined Positive Score
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.04.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-146 (Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Nivolumab ist gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung bei Erwachsenen mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus indiziert, deren Tumoren Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) (Combined Positive Score [CPS]  $\geq 5$ ) exprimieren [2].

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) ermittelte in seinem Dossier auf Basis von 8 Herleitungsschritten eine Anzahl von 320 bis 1948 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Er legte keine Patientenzahlen unterteilt nach Fragestellungen 1 und 2 entsprechend der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

In der Dossierbewertung wurden die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als unterschätzt bewertet [1]. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung waren:

- eine zu starke Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten, die auf Grundlage der Verteilung von Patientinnen und Patienten auf verschiedene Therapieoptionen eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten,
- ein zu geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit negativem HER2-Status und
- die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die bereits eine Therapie in einem früheren Stadium erhalten haben und einen Progress erleiden können.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Nivolumab hat der pU mit seiner Stellungnahme vom 22.03.2022 [3] eine Neuberechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgeht [4]. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Neuberechnung der GKV-Zielpopulation der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.



## 2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### 2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme zum Nutzenbewertungsverfahren von Nivolumab reicht der pU zu folgenden Herleitungsschritten neue Unterlagen ein:

- 1) zum negativen HER2-Status getrennt nach Adenokarzinom des Ösophagus, des Magens sowie des gastroösophagealen Übergangs und
- 2) zur PD-L1-Tumorexpression ( $CPS \geq 5$ ) getrennt nach Adenokarzinom des Ösophagus sowie des Magens inklusive gastroösophagealen Übergangs.

In der Gesamtbetrachtung weist der pU abschließend eine Anzahl von 338 bis 2633 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus. Diese Neuberechnung wird in den folgenden Abschnitten zunächst beschrieben und anschließend bewertet.

#### Beschreibung des neuen Vorgehens

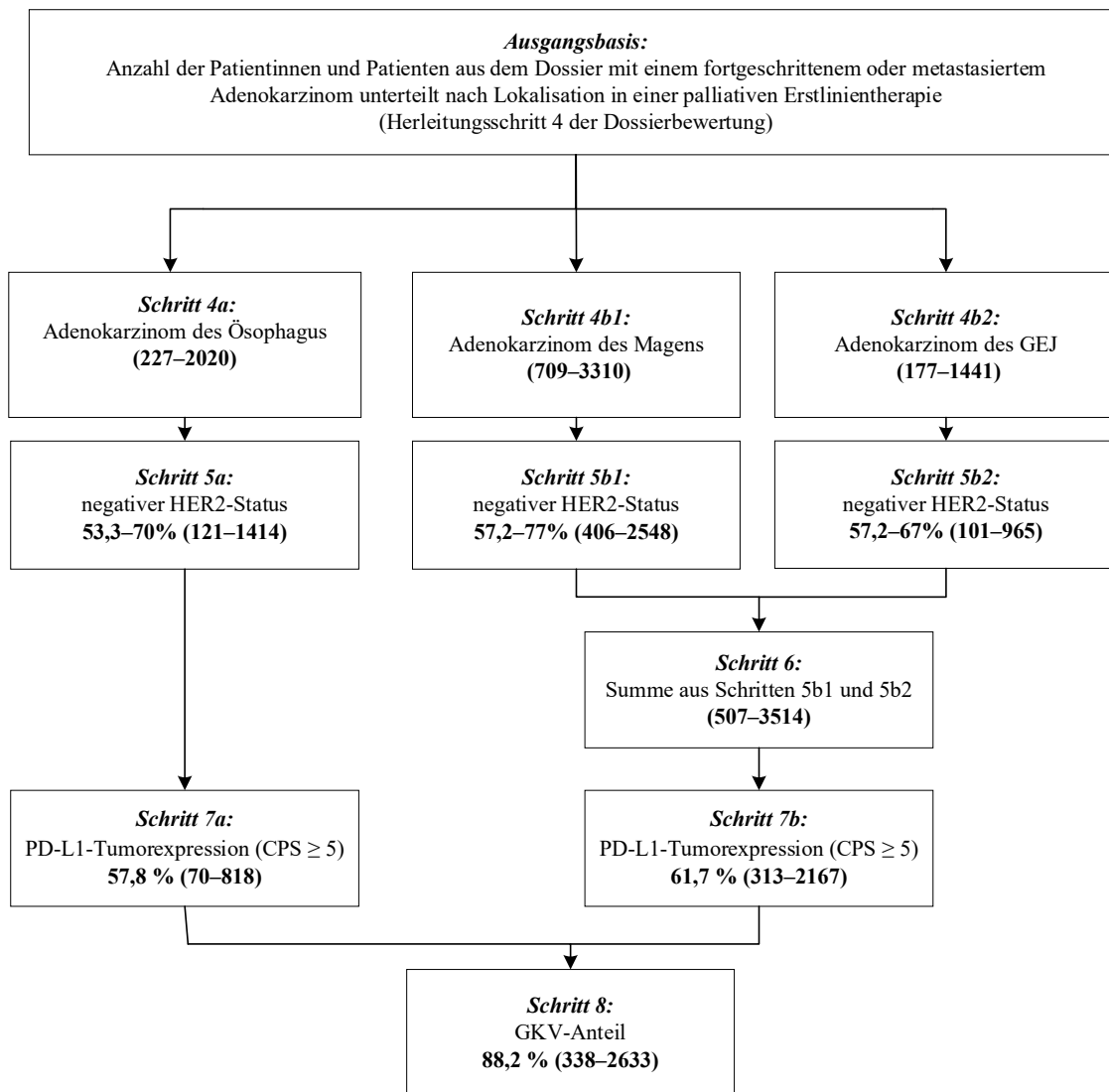
Der pU legt mit dem Dossier [4] die folgenden Anzahlen von Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom unterteilt nach Lokalisation und mit einer palliativen Erstlinientherapie zugrunde (siehe Herleitungsschritt 4 bzw. 4a, 4b1 und 4b2 der Dossierbewertung [1]):

#### Ausgangsbasis: Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem Herleitungsschritt 4 der Dossierbewertung

- 227 bis 2020 Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus
- 709 bis 3310 Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens
- 177 bis 1441 Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs

Anschließend verwendet der pU in den Herleitungsschritten 5 und 7 die neu ermittelten Anteilswerte. Im Dossier wies der pU die hier beschriebenen Anteilswerte zum negativen HER2-Status und PD-L1-Tumorexpression ( $CPS \geq 5$ ) nicht getrennt nach Lokalisation der Tumore, sondern übergreifend für alle Lokalisationen der relevanten Tumore aus (HER2-Status: 53,3 % und PD-L1-Tumorexpression [ $CPS \geq 5$ ]: 61,2 %).

Die Vorgehensweise des pU ist in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt und wird anschließend beschrieben.



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; PD-L1: Programmed Death Ligand-1

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

### Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Tumor

Der pU legt Anteilswerte für HER2-negative Tumore getrennt nach den 3 Tumorlokalisationen sowie jeweils als Spannen zugrunde, um den in der Dossierbewertung adressierten Unsicherheiten besser Rechnung zu tragen. Die jeweiligen Untergrenzen der Spannen geben laut pU den Versorgungsalltag wieder, indem sie auch diejenigen Patientinnen und Patienten in der Anteilswernermittlung aufgreifen, bei denen die Tumoren hinsichtlich des HER2-Status nicht getestet wurden oder trotz Testung unbekannt geblieben sind. Die jeweiligen Obergrenzen umfassen laut pU diejenigen getesteten Patientinnen und Patienten, bei denen ein entsprechendes Testergebnis vorliegt.

### ***Schritt 5a: Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus***

Für die Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Ösophagus legt der pU für den negativen HER2-Status eine Spanne von 53,3 % bis 70 % zugrunde und ermittelt so eine Anzahl von 121 bis 1414 Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus.

Die Untergrenze der Spanne entnimmt er einer niederländischen populationsbasierten Kohortenstudie [5], in welcher Daten des niederländischen Krebs- und Pathologieregisters von 2010 bis 2016 gesammelt wurden. 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.

Für die Obergrenze legt der pU insgesamt 3 Quellen [5-7] zugrunde. Zum einen referenziert er die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zu den Karzinomen des Ösophagus bzw. des gastroösophagealen Übergangs [6], in der unter anderem berichtet wird, dass der Anteil HER2-positiver Adenokarzinome des Ösophagus bei 15 % bis 30 % liegt. Ferner greift er erneut auf die niederländische populationsbasierte Kohortenstudie [5] zurück, aus der sich ein Anteil von 28 % mit Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Ösophaguskarzinom entnehmen lässt. Schließlich nennt der pU eine Publikation von Langer et al. (2011) [7], in der 142 Patientinnen und Patienten aus Deutschland mit Adenokarzinom des Ösophagus über einen Zeitraum von 1991 bis 2006 hinsichtlich des HER2-Status untersucht wurden. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden einer radikalen chirurgischen Resektion unterzogen, von denen 41 Karzinome (28,9 %) als HER2-positiv eingestuft wurden.

Im Umkehrschluss leitet der pU anhand dieser Quellen einen Anteilswert von 70 % für HER2-negative Adenokarzinome des Ösophagus als Obergrenze ab.

### ***Schritt 5b1: Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens***

Für die Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens legt der pU für den negativen HER2-Status eine Spanne von 57,2 % bis 77 % zugrunde und ermittelt so eine Anzahl von 406 bis 2548 Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens.

Die Untergrenze der Spanne entnimmt der pU aus einer prospektiven Beobachtungsstudie aus Deutschland von Baretton et al. [8], in der 2761 Proben von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens inklusive des gaströsophagealen Übergangs aus 50

Pathologiezentren über einen Zeitraum von 2013 bis 2015 untersucht wurden. Nach Addition der Anteilwerte in Höhe von 16,4 % der Proben mit einem positiven Testergebnis, 24,8 % der Proben ohne Testung und 1,6 % der Proben mit unklarem Testergebnis ermittelt der pU im Umkehrschluss (100 % minus 42,8 %) einen Anteilswert in Höhe von 57,2 % für einen HER2-negativen Tumor.

Zur Bestimmung der Obergrenze legt der pU 3 Publikationen zugrunde [5,9,10]. Hierbei greift er erneut auf die niederländische populationsbasierte Kohortenstudie [5] zurück, aus der sich ein Anteil von 12 % für Patientinnen und Patienten mit HER2-positiven Adenokarzinomen des Magens entnehmen lässt. Weiterhin legt er die S3-Leitlinie zum Magenkarzinom [9] zugrunde, in der auf die Ergebnisse der ToGA-Studie verwiesen wird. Aus einem Abstract zur ToGA-Studie [11] lassen sich Anteile zum HER2-positiven Status differenziert nach Lokalisation entnehmen. Der Status wurde von 3807 Patientinnen und Patienten aus 24 Ländern mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs bestimmt, mit dem Ergebnis, dass der Anteil der HER2-positiven Magenkarzinome bei 20,9 % lag. Aus der NCCN-Leitlinie zum Magenkarzinom [10] ist schließlich zu entnehmen, dass die berichteten Anteilswerte in der Literatur von HER2-positiven Tumoren bei Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom bei 12 % bis 23 % liegen.

Auf Basis dieser Quellen schließt der pU im Umkehrschluss, dass der Anteil HER2-negativer Adenokarzinome des Magens für die Obergrenze mit 77 % anzusetzen ist.

### ***Schritt 5b2: Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs***

Für die Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs legt der pU für den negativen HER2-Status eine Spanne von 57,2 % bis 67 % zugrunde und ermittelt so eine Anzahl von 101 bis 965 Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs.

Die Untergrenze ermittelt er analog zu Schritt 5b1 mithilfe der Daten aus der Beobachtungsstudie von Baretton et al. [8].

Die Obergrenze stammt laut pU aus 3 Quellen [5,6,9]. Sowohl in der NCCN-Leitlinie zu den Karzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs [6] als auch in der S3-Leitlinie zum Magenkarzinom [9] wird auf die ToGA-Studie verwiesen. Aus dem Abstract zur ToGA-Studie [11] lässt sich ein Anteilswert von 33,2 % zum HER2-positiven Status für den gastroösophagealen Übergang entnehmen. Erneut gibt der pU die niederländische populationsbasierte Kohortenstudie [5] an, aus der sich ein Anteil von 16 % für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs entnehmen lässt.

Zusammenfassend leitet der pU anhand dieser Quellen einen Anteilswert von 67 % für HER2-negative Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs als Obergrenze ab.

### **Schritt 6: Summe der Ergebnisse aus den Schritten 5b1 und 5b2**

Der pU bildet die Summe aus den Patientenzahlen der Schritte 5b1 und 5b2. Er gibt somit eine Anzahl von 507 bis 3514 Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs an, die eine systemische palliative Erstlinientherapie erhalten.

### **Schritt 7: Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 (CPS $\geq$ 5) exprimieren**

Im Rahmen seiner Neuberechnung legt der pU neue Anteilswerte für PD-L1 CPS  $\geq$  5 getrennt nach Adenokarzinomen des Ösophagus sowie des Magens inklusive des gastroösophagealen Übergangs mit Verweis auf eine Nachauswertung der Zulassungsstudie CA209-649 zugrunde.

#### ***Schritt 7a: Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus, deren Tumoren PD-L1 (CPS $\geq$ 5) exprimieren***

Laut pU wiesen 204 Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus einen quantifizierbaren PD-L1 CPS zu Studienbeginn auf, wovon bei 118 Patientinnen und Patienten ein PD-L1 CPS  $\geq$  5 vorlag. Demnach liegt der Anteilswert bei 57,8 %, und es ergibt sich eine Anzahl von 70 bis 818 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

#### ***Schritt 7b: Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, deren Tumoren PD-L1 (CPS $\geq$ 5) exprimieren***

Der pU gibt an, dass von 1357 Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, bei denen ein quantifizierbarer PD-L1 CPS zu Studienbeginn vorlag, insgesamt 837 Patientinnen und Patienten einen PD-L1 CPS  $\geq$  5 aufwiesen. Dies entspricht einem Anteilswert von 61,7 %, und es ergibt sich eine Anzahl von 313 bis 2167 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

### **Schritt 8: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Durch Addition der Anzahlen der Patientinnen und Patienten aus den Schritten 7a und 7b sowie unter Anwendung eines GKV-Anteils in Höhe von 88,2 % ermittelt der pU eine Anzahl von 338 bis 2633 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **Bewertung**

Aus der hier vorliegenden differenzierteren Ermittlung der Anteilswerte resultiert eine angemessenere Annäherung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation. Die kritischen Punkte werden nachfolgend erläutert:

***Zu Schritt 5a: Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Ösophagus***

Die Untergrenze von 53,3 % für den negativen HER2-Status entnimmt der pU, wie bereits im Dossier, aus einer niederländischen populationsbasierten Kohortenstudie [5]. Der entnommene Anteilswert ist zum einen mit Unsicherheit behaftet, da er alle 3 Tumorlokalisationen berücksichtigt. Zudem schließt der pU für die Anteilsbestimmung auch Patientinnen und Patienten ein, bei denen der HER2-Status nicht getestet wurde oder trotz Testung unbekannt blieb. Eine angemessenere Annäherung zur Ermittlung eines Anteilswertes ist die Berechnung anhand der Patientenpopulation, bei der tatsächlich ein Testergebnis vorliegt. Denn es ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten relevant, die gemäß Zulassung für Nivolumab infrage kommt, unabhängig von dem Anteil getesteter Patientinnen und Patienten oder deren Zahl mit unbekanntem Testergebnis.

Obwohl der pU für die Obergrenze verschiedene Quellen mit Anteilswerten zwischen 15 % bis 30 % für HER2-positive Adenokarzinome des Ösophagus vorlegt, ermittelt er daraus im Umkehrschluss (100 % minus 30 %) nur den geringstmöglichen relevanten Anteilswert für HER2-negative Tumore (70 %). Für eine Obergrenze wäre an dieser Stelle ein Anteilswert von 85 % (über den Umkehrschluss 100 % minus 15 %) angemessener.

***Zu Schritt 5b1 und 5b2: Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs***

Ähnlich wie bei Schritt 5a werden für die Anteilsermittlung bei den Untergrenzen der Schritte 5b1 und 5b2 Proben eingeschlossen, bei denen der HER2-Status nicht getestet wurde (24,8 %) oder bei denen trotz Test der HER2-Status unklar geblieben ist (1,6 %) [8]. Zudem differenziert der pU die Anteilswerte nicht nach der Lokalisation der Tumore. Ferner ist anzuführen, dass es sich in der Studie von Baretton et al. um Proben und nicht um die tatsächliche Anzahl an Patientinnen und Patienten handelt. Es ist zu beachten, dass die Proben ausschließlich aus metastasierten Karzinomen stammen.

Trotz der Tatsache, dass der pU auf unterschiedliche Quellen mit Anteilswerten zum HER2-Status für Adenokarzinome des Magens und gastroösophagealen Übergangs verweist, legt er auch hier für beide Tumorlokalisationen die höchsten Angaben für HER2-positive Karzinome und damit nur die geringstmöglichen relevanten Anteilswerte für HER2-negative Tumore zugrunde. Für das Adenokarzinom des Magens ließe sich basierend auf den Angaben des pU eine angemessenere Obergrenze von 88 % für HER2-negative Tumore (statt 77 %) ermitteln. Auch für Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs lassen sich in den vom pU gelieferten Quellen höhere Anteilswerte in Höhe von bis zu 81 % für HER2-negative Tumore berechnen (statt 67 %). Der Anteilswert in Höhe von 81 % wird mithilfe der Daten der getesteten Patientinnen und Patienten der Diagnosejahr 2010 bis 2016 aus der niederländischen Kohortenstudie (Electronic Supplementary material [5]) gewonnen, bei denen ein HER2-Status identifiziert werden konnte.

***Zu Schritt 7a und 7b: PD-L1-Tumorexpression (CPS  $\geq$  5)***

Die Angaben des pU zum PD-L1 Status erscheinen im Abgleich mit der Publikation [12] weitestgehend plausibel.

***Gesamtbewertung***

Die vom pU zugrunde gelegten Anteilswerte zum HER2-Status sind für die Untergrenze unterschätzt, da deren Ermittlung Patientengruppen / Proben einschließt, bei denen der HER2-Status nicht getestet wurde oder trotz Testung unbekannt geblieben ist.

Die vom pU zugrunde gelegten Anteilswerte zum HER2-Status der Obergrenze bilden jeweils eher eine Untergrenze ab. Es lassen sich anhand der vom pU eingereichten Quellen höhere Anteilswerte als Obergrenze ermitteln.

Folgende Anteilswerte zum negativen HER2-Status sind für die Herleitung der Zielpopulation angemessener:

- 70 % bis 85 % für das Adenokarzinom des Ösophagus
- 77 % bis 88 % für das Adenokarzinom des Magens
- 67 % bis 81 % für das Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs

Mithilfe dieser Anteilswerte zum negativen HER2-Status sowie bei Anwendung der neu vorgelegten Anteilswerte für PD-L1 CPS  $\geq$  5 und unter Beibehaltung der Herleitungsschritte des pU lässt sich eine Anzahl von 503 bis 3095 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation berechnen. Diese unterteilt sich in:

- 99 bis 875 Patientinnen und Patienten für 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
- 404 bis 2220 Patientinnen und Patienten für 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

Dennoch wird für diese ermittelten Anzahlen weiterhin von einer Unterschätzung ausgegangen; siehe dazu auch zugehörige Dossierbewertung [1]. Die maßgeblichen Gründe dafür sind:

- eine zu starke Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten, die auf Grundlage der Verteilung von Patientinnen und Patienten auf verschiedene Therapieoptionen eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten und

- die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die bereits eine Therapie in einem früheren Stadium erhalten haben und einen Progress erleiden können

## **2.2 Zusammenfassung**

Die folgende Tabelle 1 zeigt die zusammenfassende Bewertung zur vom pU geschätzten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-146 [1] und des vorliegenden Addendums.



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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Nivolumab <sup>a</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:	338–2633 <sup>b</sup>	Die vom pU zugrunde gelegten Anteilswerte zum HER2-Status sind für die Untergrenze unterschätzt, da deren Ermittlung Patientengruppen / Proben einschließt, bei denen der HER2-Status nicht getestet wurde oder trotz Testung unbekannt geblieben ist.  Die vom pU zugrunde gelegten Anteilswerte zum HER2-Status der
	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)	62–721 <sup>c</sup>	Obergrenze bilden jeweils eher eine Untergrenze ab. Es lassen sich anhand der vom pU eingereichten Quellen höhere Anteilswerte als Obergrenze ermitteln. Daraus lässt sich jeweils eine Spanne ermitteln.  Mithilfe der neu ermittelten Spannen zum negativen HER2-Status sowie bei
	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)	276–1911 <sup>c</sup>	Anwendung der neu vorgelegten Anteilswerte für PD-L1 CPS $\geq$ 5 und unter Beibehaltung der Herleitungsschritte des pU lässt sich eine Anzahl von 503 bis 3095 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation berechnen. Diese unterteilt sich in:  <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 99 bis 875 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1</li> <li>▪ 404 bis 2220 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2</li> </ul> Auch für diese Angaben wird weiterhin von einer Unterschätzung ausgegangen, siehe dazu die Gesamtbewertung im Text und die zugehörige Dossierbewertung [1].
<p>a. Nivolumab wird zur Erstlinienbehandlung in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie angewendet [2].</p> <p>b. Angabe aus der Stellungnahme des pU</p> <p>c. Eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU in der Stellungnahme und unter Anwendung eines GKV-Anteils in Höhe von 88,2 %.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; PD-L1: Programmed-Cell-Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 01.03.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-146\\_nivolumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-146_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
2. Bristol Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 20.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Bristol Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1303: Nivolumab (Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/760/#beschluesse> im Dokument „Zusammenfassende Dokumentation“].
4. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 04.03.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/760/#dossier>.
5. 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>.
6. 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).
7. 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>.
8. 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>.
9. 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).

10. 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).
11. Bang Y, Chung H, Xu J et al. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): Relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(15\_suppl): 4556-4556. [https://dx.doi.org/10.1200/jco.2009.27.15\\_suppl.4556](https://dx.doi.org/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.4556).
12. 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).