Gemeinsamer Bundesausschuss

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab)

Vom 18. Dezember 2025

Inhalt

1. Rechtsgrundlage ... 2

2. Eckpunkte der Entscheidung ... 2

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 4

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo) gemäß Fachinformation ... 4

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie ... 4

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ... 6

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung ... 10

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen ... 10

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 11

2.4 Therapiekosten ... 12

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können ... 16

3. Bürokratiekostenermittlung ... 19

4. Verfahrensablauf ... 19

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Nivolumab (Opdivo) wurde am 15. Juli 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 21. Oktober 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Nivolumab u.a. in dem hier gegenständlichen Anwendungsgebiet „Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit dMMR“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. Der pharmazeutische Unternehmer erwartete für den Wirkstoff Nivolumab innerhalb des in § 35a Absatz 5b SGB V genannten Zeitraums ein weiteres Anwendungsgebiet (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) eine Zulassungserweiterung.

In seiner Sitzung am 5. Dezember 2024 hat der G-BA dem Antrag auf Verlegung des maßgeblichen Zeitpunktes gemäß § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den

Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des letzten Anwendungsgebiets der vom Antrag umfassten Anwendungsgebiete, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Sämtliche Zulassungen der vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten Anwendungsgebiete wurden innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Am 28. November 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer einen weiteren Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Nivolumab u.a. in dem hier gegenständlichen Anwendungsgebiet „Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit dMMR“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. Der pharmazeutische Unternehmer erwartete für den Wirkstoff Nivolumab innerhalb des in § 35a Absatz 5b SGB V genannten Zeitraums für ein weiteres, drittes Anwendungsgebiet (hepatozelluläres Karzinom) eine Zulassungserweiterung.

In seiner Sitzung am 16. Januar 2025 hat der G-BA unter Ersetzung des Beschlusses vom 5. Dezember 2024 dem neuerlichen Antrag auf Verlegung des maßgeblichen Zeitpunktes gemäß § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des letzten Anwendungsgebiets der vom Antrag umfassten Anwendungsgebiete, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Sämtliche Zulassungen der vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten Anwendungsgebiete wurden innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet „Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit dMMR“ hat Nivolumab die Zulassungserweiterung als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) am 19. Dezember 2024 erhalten. Entsprechend des Beschlusses vom 5. Dezember 2024, der nachfolgend durch den Beschluss vom 16. Januar 2025 ersetzt wurde, begann die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Nivolumab in diesem neuen Anwendungsgebiet damit spätestens innerhalb von vier Wochen nach der am 15. Mai 2025 erfolgten, zeitlich letzten Zulassung von Nivolumab im Anwendungsgebiet zur Behandlung des „nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms“, d.h. spätestens am 12. Juni 2025.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 12. Juni 2025 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Nivolumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit dMMR“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. September 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom

IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Nivolumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo) gemäß Fachinformation

Opdivo ist in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen in den folgenden Fällen indiziert:

- Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.12.2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität; Erstlinientherapie

- Pembrolizumab als Monotherapie

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

[1] Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u>

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit den Wirkstoffen Capecitabin, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, Calciumfolinat, Mi-tomycin, Irinotecan, Bevacizumab, Panitumumab, Pembrolizumab und Cetuximab zugelassen.

zu 2. Für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten wird davon ausgegangen, dass eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung bzw. eine primäre Resektion nicht in Betracht kommt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Pembrolizumab (Beschluss vom 16. September 2021)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Diesbezüglich liegt eine gemeinsame Äußerung der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie

und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) vor.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren bzw. metastasierten Kolorektalkarzinoms wird in den Leitlinien bei Tumoren mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) der Wirkstoff Pembrolizumab als Monotherapie empfohlen.

Auch in den schriftlichen Äußerungen der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften wird zur Frage der Vergleichstherapie ausgeführt, dass die Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (Pembrolizumab) Standard in der Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten, kolorektalen Karzinoms mit dMMR oder MSI-H sei.

In der Nutzenbewertung hat der G-BA mit Beschluss vom 16. September 2021 für Patientinnen und Patienten, die für eine intensive Therapie geeignet sind, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber FOLFOX oder FOLFIRI ± Cetuximab oder Bevacizumab festgestellt.

Aus den Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften geht weiterhin hervor, dass zytostatikabasierte Behandlungsregime nur für Patientinnen und Patienten empfohlen werden, deren Tumore keine MSI-H oder dMMR aufweisen.

In der Gesamtschau bestimmt der G-BA daher Pembrolizumab als Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier die Ergebnisse einer Interimsanalyse der zulassungsbegründenden Studie CA209-8HW vor. Diese dreiarmige Studie umfasst einen Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab mit Nivolumab versus Nivolumab versus Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Da diese Studie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab umfasst, hatte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse im Dossier zur Darstellung des medizinischen Nutzens, jedoch nicht zur Begründung eines Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab herangezogen. Auf einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hatte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier mit der Begründung

verzichtet, dass zu dem von ihm betrachteten Datenschnitt vom 12.10.2023 für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Analysen vorlägen.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich nach der Methode von Bucher et al. vor. Dieser umfasst indirekte Vergleiche zu den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS, Ansprechen (Gesamtansprechrate), SUE, schwere UE und Therapieabbrüche wegen UE. In diesen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe schließt der pharmazeutische Unternehmer neben der Studie CA209-8HW die Studie KEYNOTE 177 zum Vergleich von Pembrolizumab versus Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ein. Die im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie CA209-8HW basieren auf Ergebnissen einer aktuellen Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 30.04.2025. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers standen diese Daten zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht zur Verfügung. Es verbleiben jedoch Unsicherheiten, weshalb nicht schon zu einem früheren präspezifizierten Datenschnitt der Studie CA209-8HW vom 28.08.2024 Auswertungen zum Gesamtüberleben vorgenommen wurden, die einen adjustierten indirekten Vergleich im Dossier ermöglicht hätten. Für die vorliegende Bewertung wird der mit Stellungnahme eingereichte adjustierte indirekte Vergleich herangezogen und wie folgt bewertet:

Studie CA209-8HW

Bei der Studie CA209-8HW handelt es sich um eine im Jahr 2019 begonnene und derzeit noch laufende, offene, dreiarmige, randomisiert kontrollierte Studie zum Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Nivolumab versus Nivolumab versus Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder rezidiviertem, nicht resezierbarem Kolorektalkarzinom mit dMMR oder MSI-H.

Insgesamt wurden 839 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:2:1 entweder einer Behandlung mit Nivolumab (N = 353) oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (N = 354) oder einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Folinsäure + 5-Fluorouracil (5-FU) + Oxaliplatin (modifiziertes Schema; mFOLFOX6) oder Folinsäure + 5-FU + Irinotecan (FOLFIRI) jeweils ± Bevacizumab oder Cetuximab (N = 132) zufällig zugeteilt. Die Zuteilung zum Chemotherapiearm war auf Patientinnen und Patienten beschränkt, die zuvor noch keine oder maximal eine systemische Therapie erhalten hatten.

Die Verabreichung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Interventionsarm entsprach den Vorgaben der Fachinformation. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes oder der Patientin bzw. des Patienten. Die Behandlung mit Nivolumab war auf eine maximale Behandlungsdauer von 2 Jahren beschränkt. Bei einem bestätigten Fortschreiten der Erkrankung war eine Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als Folgetherapie im Chemotherapiearm möglich.

Primäre Endpunkte der Studie CA209-8HW sind das progressionsfreie Überleben (PFS) zum Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe bei Anwendung in der Erstlinie sowie zum Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Nivolumab bei einer Gabe unabhängig von der Vortherapie für das metastasierte Stadium. Patientenrelevante Endpunkte wurden zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UE) erhoben.

Aufgrund des bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiets von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Erstlinientherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich die Ergebnisse der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten heran, die Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe jeweils als Erstlinientherapie erhalten haben (N = 202 vs. N = 101).

KEYNOTE 177

Bei der Studie KEYNOTE 177 handelt es sich um eine abgeschlossene, offene, randomisiert kontrollierte Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Die Studie wurde im Zeitraum von 2015 bis 2023 durchgeführt.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine MSI-H oder eine dMMR aufweisen. Die Patientinnen und Patienten durften noch keine vorangegangene systemische Therapie im metastasierten Stadium erhalten haben, eine vorherige adjuvante Chemotherapie eines früheren Stadiums des Kolorektalkarzinoms musste sechs Monate vor Studienbeginn abgeschlossen sein.

Insgesamt wurden 307 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab (N = 153) oder einer Chemotherapie, bestehend aus mFOLFOX6 oder FOLFIRI jeweils ± Bevacizumab oder Cetuximab (N = 154), zufällig zugeteilt.

Die Behandlung mit Pembrolizumab im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß der Vorgabe der Fachinformation. Insgesamt erfolgte in der Studie KEYNOTE 177 die Behandlung bis zur Progression, bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, oder bis zur Entscheidung der Prüfärztin oder des Prüfarztes bzw. der Patientin oder des Patienten. Bei einem bestätigten Fortschreiten der Erkrankung war eine Behandlung mit Pembrolizumab als Folgetherapie im Chemotherapiearm nach einer Washout-Phase von 30 Tagen möglich.

Ko-primäre Endpunkte in der Studie waren das Gesamtüberleben und das PFS. Daneben wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu UE erhoben.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben basieren die in den indirekten Vergleich eingehenden Ergebnisse auf dem Datenschnitt vom 19.02.2021 und für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen auf dem Datenschnitt vom 19.02.2020.

Zum adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher

Zwischen den Studien bestehen deutliche Unterschiede in Bezug auf Testung des MSI-H bzw. dMMR-Status. In die Studie CA209-8HW wurden Patientinnen und Patienten mit lokal bestätigter dMMR bzw. MSI-H eingeschlossen. Zusätzlich erfolgte nach Studieneinschluss eine zentrale Testung zur Bestätigung des lokalen Befunds. Dagegen wurde in der Studie KEYNOTE 177 ausschließlich eine lokale Testung des MSI-H bzw. dMMR-Status durchgeführt. Eine zentrale Bestätigung fand nicht statt.

Aus den vorliegenden Daten geht hervor, dass im Interventionsarm der Studie CA209-8HW für 171 von 202 (85 %) Patientinnen und Patienten und im Vergleichsarm 84 von 101 (83 %) Patientinnen und Patienten der zuvor lokal nachgewiesene dMMR/MSI-H-Status zentral bestätigt wurde. Für die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm zeigt sich, dass in der Patientengruppe mit zentral bestätigtem dMMR/MSI-H-Status des Tumors deutlich weniger Todesfälle auftreten als in der Patientengruppe ohne zentrale Bestätigung (19 % vs. 71 %). Für die Patientengruppe mit zentral bestätigtem dMMR/MSI-H-Status zeigt sich ein

deutlicher Unterschied im Anteil der Versterbenden zwischen dem Interventions- und Kontrollarm (19 % vs. 43 %) zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als dies bei Patientinnen und Patienten ohne zentrale Bestätigung (71 % vs. 82 %) der Fall ist.

Aus den Ergebnissen der Studie CA209-8HW wird somit zum einen deutlich, dass der Umstand, ob ein dMMR-/MSI-H-Status zentral bestätigt wurde einen potenziellen Effektmodifikator darstellt. Zum anderen ist anhand dieser Daten davon auszugehen, dass auch ein kleiner Anteil an Patientinnen und Patienten, bei denen die Mutation nicht bestätigt wurde, einen relevanten Einfluss auf das Gesamtergebnis zeigen könnte.

Aufgrund des in der Studie KEYNOTE 177 ausschließlich lokal durchgeführten Nachweises ist unklar, inwiefern sich die Patientenpopulationen der Studie KEYNOTE 177 und CA209-8HW beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit zentraler Bestätigung der dMMR bzw. MSI-H ähneln. Es kann auch nicht mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass in der Studie KEYNOTE 177 ein zur Studie CA209-8HW vergleichbarer Anteil der Patientinnen und Patienten vorliegt, die bei einer Testung durch ein Zentrallabor eine zentrale Bestätigung des dMMR/MSI-H-Status des Tumors erhalten hätten. Dem liegt zugrunde, dass sich gemäß den Angaben in den Studienunterlagen die in den Studien eingesetzten lokalen Testverfahren relevant unterscheiden. Beispielsweise war in der Studie CA209-8HW zur Bestimmung der MSI-H auch eine Testung mittels NGS möglich und zur Bestimmung der MSI-H wurden mehr und andere loci im Genom getestet als mit den in der Studie KEYNOTE 177 eingesetzten Tests. Diesbezüglich ist zu berücksichtigen, dass die in der vier Jahre später gestarteten Studie CA209-8HW für den lokalen Nachweis des dMMR/MSI-H-Status verwendeten Tests gegebenenfalls bessere Gütekriterien aufweisen als die in der Studie KEYNOTE 177 verwendeten Tests. Somit kann hinsichtlich der Studie KEYNOTE 177 für einen im Vergleich zur Studie CA209-8HW größerer Anteil an Patientinnen und Patienten, bei denen der lokale Nachweis durch ein Zentrallabor nicht bestätigt worden wäre, nicht ausgeschlossen werden.

Zwar legt der pharmazeutische Unternehmer dem indirekten Vergleich auf beiden Seiten die Patientenpopulation mit lokaler Testung zugrunde, dennoch wird je nach Größe des von der Testgüte abhängigen Anteils ohne zentrale Bestätigung des dMMR- bzw. MSI-H-Status und Stärke der potenziellen Effektmodifikation in der Studie KEYNOTE 177 der Einfluss auf die Schätzung des Endpunkts Gesamtüberleben im indirekten Vergleich entsprechend größer oder kleiner ausfallen. Aufgrund dieser Unsicherheit ließe sich nur ein hinreichend großer Effekt beim Gesamtüberleben interpretieren, der allerdings nicht vorliegt. So zeigen die Daten für das Gesamtüberleben aus dem adjustierten indirekten Vergleich einen Effektschätzer (HR) von 0,59 und ein 95 %-Konfidenzintervall zwischen 0,36 und 0,99 (p = 0,046) und damit ein nur ein knapp statistisch signifikantes Ergebnis. Angesichts der zuvor beschriebenen Unsicherheiten, insbesondere bezüglich der Ähnlichkeit der beiden Studienpopulationen im Zusammenhang mit der zentralen Bestätigung des dMMR- bzw. MSI-H-Status, werden die Daten zum Gesamtüberleben aus dem adjustierten indirekten Vergleich nicht als geeignet bewertet, um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können.

Fazit

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator ist die Ähnlichkeit der Studien. Zwischen den Studien CA209-8HW und KEYNOTE 177 bestehen diesbezüglich deutliche Unterschiede in Bezug auf die Testung des MSI-H bzw. dMMR-Status. Daher sind die Daten zum Gesamtüberleben, vor dem Hintergrund eines nur knapp statistisch signifikanten Ergebnisses, nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können. Ausgehend von dem zentralen Stellenwert von Daten zum Gesamtüberleben im vorliegenden Anwendungsgebiet und für den diesbezüglichen Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekte Vergleiche, wird

unter Berücksichtigung der vorliegend limitierten Datenlage zu patientenrelevanten Endpunkten der adjustierte indirekte Vergleich insgesamt als nicht geeignet bewertet, um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können.

Somit liegen in der Gesamtschau keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

„Opdivo ist in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen in den folgenden Fällen indiziert:

- Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Pembrolizumab bestimmt.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier Daten zur zulassungsbegründenden Studie CA209-8HW vorgelegt. Diese dreiarmige Studie umfasst einen Vergleich von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab mit Nivolumab versus Nivolumab versus Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe und erlaubt somit keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich nach der Methode von Bucher et al. unter Einschluss der KEYNOTE 177 zum Vergleich von Pembrolizumab versus Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe vor. Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator ist die Ähnlichkeit der Studien. Zwischen den Studien CA209-8HW und KEYNOTE 177 bestehen diesbezüglich deutliche Unterschiede in Bezug auf die Testung des MSI-H bzw. dMMR-Status. Daher sind die Daten zum Gesamtüberleben, vor dem Hintergrund eines nur knapp statistisch signifikanten Ergebnisses, nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können. Ausgehend von dem zentralen Stellenwert von Daten zum Gesamtüberleben im vorliegenden Anwendungsgebiet und für den diesbezüglichen Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekte Vergleiche, wird unter Berücksichtigung der vorliegend limitierten Datenlage zu patientenrelevanten Endpunkten der adjustierte indirekte Vergleich insgesamt als nicht geeignet bewertet, um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können.

Somit liegen in der Gesamtschau keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG zugrunde gelegt.

Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier rechnerisch nachvollziehbar hergeleiteten Spanne von circa 380 – 930 Patientinnen und Patienten wird von einer Unterschätzung ausgegangen. Dem liegt insbesondere zugrunde, dass der pharmazeutische Unternehmer in der Herleitung Patientinnen und Patienten ohne Angabe zum Stadium in den Untergrenzen unvollständig in der Zielpopulation berücksichtigt, indem er diese Patientinnen und Patienten weder beim Anteilswert (d. h. im Zähler) für diejenigen im Stadium IV noch bei denjenigen im Stadium I bis III berücksichtigt. Zudem kann der Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit dMMR/MSI-H in der Obergrenze höher liegen als die vom pharmazeutischen Unternehmer veranschlagte Spanne von 3 % - 5 %. Hierfür sprechen neben Daten aus Deutschland, die einen Anteilswert von 9,7 % ausweisen und bereits im Rahmen eines früheren Beschlusses[2] berücksichtigt worden sind, allerdings methodischen Limitationen unterliegen auch Daten einer retrospektiven Datenbankanalyse der US National Cancer Database, die der pharmazeutische Unternehmer im Dossier angegeben hat und einen Anteil von 7,3 % beschreiben.

Insgesamt ist die vom IQWiG ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Unsicherheiten behaftet, was durch die Angabe einer entsprechend großen Spannweite zum Ausdruck kommt. In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Unsicherheit bezüglich des Anteilswertes der Patientinnen und Patienten mit dMMR/MSI-H in höherem Maße Rechnung getragen werden kann, indem eine entsprechend weite Spanne an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation veranschlagt wird.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Oktober 2025):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Kolorektalkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Einleitung der Therapie mit Pembrolizumab sollte das Vorliegen einer hochfrequenten Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) in einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

[2] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR, nach Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie) vom 19. Januar 2023; BAnz AT 23.03.2023 B3

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zu immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird vorliegend der zur mündlichen Anhörung gültige Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Behandlung mit Nivolumab ist gemäß Fachinformation auf maximal 24 Monate begrenzt.

Behandlungsdauer

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Erstes Behandlungsjahr				
Initiale Behandlung				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Folgebehandlung				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	20	1	20
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10	1	10
Zweites Behandlungsjahr				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26	1	26

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13	1	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg).[3]

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs chnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Erstes Behandlungsjahr					
Initiale Behandlung					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	4	8 x 120 mg
Ipilimumab	1 mg/kg KG	77,7 mg	2 x 50 mg	4	8 x 50 mg

[3] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren: https://www.gbe-bund.de/gbe/

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Folgebehandlung					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	20	40 x 120 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 120 mg	10	40 x 120 mg
Zweites Behandlungsjahr					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26	52 x 120 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 120 mg	13	52 x 120 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apotheke nabgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 539,71 €	1,77 €	84,64 €	1 453,30 €
Ipilimumab 50 mg	1 IFK	3 489,23 €	1,77 €	195,98 €	3 291,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab 100 mg	2 IFK	4 962,26 €	1,77 €	280,10 €	4 680,39 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die

Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer

Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität; Erstlinientherapie

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:
Fachinformation zu Nivolumab (Opdivo); Opdivo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2025

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 3. Mai 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 12. Juni 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. Juni 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nivolumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 8. September 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. September 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Oktober 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Oktober 2025 statt.

Mit Schreiben vom 28. Oktober 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 5. Dezember 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Dezember 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Dezember 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	3. Mai 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. Oktober 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	5. November 2025 3. Dezember 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Dezember 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 18. Dezember 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken