

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
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

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19
5.	Beschluss	21
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	27
B.	Bewertungsverfahren.....	28
1.	Bewertungsgrundlagen	28
2.	Bewertungsentscheidung	28
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
2.2	Nutzenbewertung	28
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	29
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	30
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37

5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	37
5.2	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).....	202
D.	Anlagen	226
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	226
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	240

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Methoden¹ 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.

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-

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

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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit den Wirkstoffen Capecitabin, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, Calciumfolinat, Mitomycin, 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 dreiarmlige 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, dreiarmlige, 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 Prüferärztin oder des Prüferarztes 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 dreiarmlige 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 Beschlusses² 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

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

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.

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	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ 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
	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/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch 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
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

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

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	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener 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-Steuer: 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 „Hilfssteuer“, 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 Hilfssteuer 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 Unternehmen. 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

5. 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Dezember 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. Dezember 2025 (BAnz AT 23.01.2026 B7) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss „Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, vorbehandelte Patienten, adjuvante Therapie)“ vom 18. Dezember 2025 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Nivolumab

Beschluss vom: 18. Dezember 2025
In Kraft getreten am: 18. Dezember 2025
BAnz AT 04.02.2026 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Dezember 2024):

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. Dezember 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁴

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

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-80) und dem Addendum (A25-135), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

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

circa 560 bis 1 800 Patientinnen und Patienten

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 Nivolumab 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 (inklusive Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab	
Erstes Behandlungsjahr	
Initiale Behandlung	
Nivolumab	11 626,40 €
Ipilimumab	26 331,84 €
Initiale Behandlung: gesamt	37 958,24 €
Folgebehandlung	
Nivolumab	58 132,00 €
Initiale Behandlung + Folgebehandlung: gesamt	96 090,24 €
Zweites Behandlungsjahr	
Nivolumab	75 571,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre	
Pembrolizumab	81 438,79 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Erstes Behandlungsjahr					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	14 – 24	1 400 € - 2 400 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4	400 €
Zweites Behandlungsjahr					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13 - 26	1 300 € - 2 600 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 – 17,4	870 € - 1 740 €

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. Dezember 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Dezember 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 04.02.2026 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?1>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Juni 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Nivolumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. September 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 5. Dezember 2025 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nivolumab
- **Handelsname:** Opdivo
- **Therapeutisches Gebiet:** Kolorektalkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
- **Vorgangsnummer:** 2025-06-15-D-1189

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.06.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.09.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.10.2025
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Der maßgebliche Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens wurde gemäß § 35a Absatz 5b SGB V verlegt. (Stand: 03.02.2025)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 476,09 kB)

Modul 2

(PDF 695,18 kB)

Modul 3

(PDF 1,74 MB)

Modul 4

(PDF 5,37 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1170/>

15.09.2025 - Seite 1 von 4

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,52 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nivolumab (Opdivo)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hohe Mikrosatelliteninstabilität aufweisen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:

Pembrolizumab als Monotherapie

Stand der Information: Mai 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.09.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 434,98 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 239,02 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.10.2025
 - Mündliche Anhörung: 27.10.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.10.2025 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.10.2025** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nivolumab - 2025-06-15-D-1189*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 27.10.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.10.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Dezember 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.07.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.06.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.06.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.09.2018 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
[Verfahren vom 15.02.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.09.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.10.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.06.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
[Verfahren vom 15.06.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2025 \(Verfahren begonnen\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. Oktober 2025 um 10:30h Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Nivolumab**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	06.10.2025
AIO, DGHO, DGVS	07.10.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Herr Ellis	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Land	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Löffler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Seitz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AIO, DGHO, DGVS						
Herr Prof. Dr. Arnold	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Herr PD Dr. Pox	Nein	-	Ja	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	6. Oktober 2025
Stellungnahme zu	Nivolumab/OPDIVO® in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen Vorgangsnummer: 2025-06-15-D-1189 IQWiG-Bericht Nr. 2083, Projekt: A25-80, Version 1.0 vom 15.09.2025
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (im Folgenden als BMS bezeichnet) hat am 12.06.2025 für den Wirkstoff Nivolumab (OPDIVO®) ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V eingereicht. Das Verfahren startete am 15.06.2025. Die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde am 15.09.2025 veröffentlicht.</p> <p>Die Nutzenbewertung sowie die vorliegende Stellungnahme beziehen sich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Nivolumab + Ipilimumab) zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (deficient mismatch repair, dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (microsatellite instability-high, MSI-H) bei Erwachsenen.</p> <p>Vorlage eines indirekten Vergleichs auf Basis aktueller Ergebnisse</p> <p>Mit der vorliegenden Stellungnahme legt BMS neue Ergebnisse aus einer aktuellen Interimsanalyse der Zulassungsstudie CA209-8HW vor, die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht zur Verfügung standen.</p> <p>Im eingereichten Nutzendossier wurden ausschließlich die bis dahin verfügbaren Ergebnisse der ersten Interimsanalyse der Studie CA209-8HW abgebildet, um den medizinischen Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber dem untersuchten Studienkomparator Chemotherapie – dem vormaligen Therapiestandard im Anwendungsgebiet –</p>	<p>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 (Gesamtansprechrates), 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</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>darzulegen. Mangels vergleichender Ergebnisse gegenüber der zVT Pembrolizumab wurde jedoch kein Zusatznutzen abgeleitet. Auf einen indirekten Vergleich wurde im Dossier verzichtet, da zum entscheidenden Endpunkt, dem Gesamtüberleben, noch keine Auswertung vorlag.</p> <p>Mit der aktuellen zweiten Interimsanalyse der Studie CA209-8HW stehen nun erstmals auch Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zur Verfügung. Aufgrund der veränderten Situation hat sich BMS entschieden nun einen indirekten Vergleich gegenüber der zVT Pembrolizumab vorzunehmen und im Rahmen der Stellungnahme vorzulegen.</p> <p>BMS bittet den G-BA diese neuen Ergebnisse zu berücksichtigen, da sich hieraus relevante Erkenntnisse für den Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ergeben.</p> <p>Eine umfassende Beschreibung des indirekten Vergleichs, einschließlich der notwendigen Recherchen, findet sich ab Seite 54 im Anschluss an den spezifischen Teil der Stellungnahme. Im Folgenden werden die Ergebnisse von BMS zusammengefasst.</p> <p>Studien für den indirekten Vergleich</p> <p>Als relevante Studien für einen indirekten Vergleich wurden die beiden offenen, randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) CA209-8HW und KEYNOTE-177 identifiziert. Die Studien ermöglichen einen indirekten Vergleich zwischen Nivolumab + Ipilimumab und der zVT Pembrolizumab über den gemeinsamen Brückenkomparator Chemotherapie gemäß der Methode von Bucher [1] (vgl. nachfolgende Abbildung 1).</p>	<p>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:</p> <p><u>Studie CA209-8HW</u></p> <p>Bei der Studie CA209-8HW handelt es sich um eine im Jahr 2019 begonnene und derzeit noch laufende, offene, dreiarmlige, 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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<div data-bbox="235 391 1048 845" data-label="Diagram"> <pre> graph TD A[Nivolumab + Ipilimumab] -.-> Indirekter Vergleich B[Pembrolizumab] A --> Studie CA209-8HW a C[Chemotherapie b] B --> Studie KEYNOTE-177 C </pre> </div> <p data-bbox="161 865 1003 922">Abbildung 1: Relevante Studien für den indirekten Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Pembrolizumab</p> <p data-bbox="161 938 1097 1082"><i>a: Neben Nivolumab + Ipilimumab und Chemotherapie wurde in der Studie CA209-8HW in einem weiteren Behandlungsarm Nivolumab als Monotherapie untersucht. Dieser Arm ist jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da für einen indirekten Vergleich über Nivolumab als Brückenkompator keine geeignete Studie mit Pembrolizumab identifiziert wurde.</i></p> <p data-bbox="161 1104 1097 1216"><i>b: Sowohl in der Studie CA209-8HW als auch in der Studie KEYNOTE-177 standen im Rahmen einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes dieselben Therapieregime zur Auswahl (mFOLFOX6 oder FOLFIRI, jeweils wahlweise allein oder in Kombination mit Bevacizumab oder Cetuximab).</i></p>	<p data-bbox="1142 370 2067 434">beschränkt, die zuvor noch keine oder maximal eine systemische Therapie erhalten hatten.</p> <p data-bbox="1142 456 2067 769">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.</p> <p data-bbox="1142 791 2067 1104">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.</p> <p data-bbox="1142 1126 2067 1394">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).</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Teilnehmende in beiden Studien mussten ein histologisch bestätigtes Kolorektalkarzinom mit einer gemäß lokalen Standards nachgewiesenen dMMR oder MSI-H aufweisen. In die Studie KEYNOTE-177 wurden ausschließlich Patient:innen in der ersten Therapielinie (1L) des metastasierten Stadiums eingeschlossen. In der Studie CA209-8HW konnten auch Patient:innen in späteren Therapielinien teilnehmen, wobei die Randomisierung stratifiziert nach Therapielinie erfolgte. Für den indirekten Vergleich wurden – übereinstimmend mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet – ausschließlich die Ergebnisse aus dem Stratum der 1L-Patient:innen („1L-Stratum“) herangezogen; nachfolgende Angaben zur Studie CA209-8HW beziehen sich durchweg auf das 1L-Stratum.</p> <p>Ähnlichkeit der Studien</p> <p>Die Ein- und Ausschlusskriterien der beiden Studien für Teilnehmende in der ersten Therapielinie stimmen in allen wesentlichen Aspekten überein und die Baseline-Charakteristika sind insgesamt gut vergleichbar. Die Protokollvorgaben zur Behandlung waren in beiden Chemotherapie-Armen weitgehend identisch und die Häufigkeiten der gewählten Therapieregime waren nahezu deckungsgleich.</p> <p>Aus beiden Studien sind Ergebnisse zum Gesamtüberleben (OS), zum progressionsfreien Überleben (PFS), zum Ansprechen und zu unerwünschten Ereignissen (UE) verfügbar, denen eine hinreichend konsistente Operationalisierung zugrunde liegt. Da in der Studie KEYNOTE-177 keine für die Nutzenbewertung geeignete Erhebung der patientenberichteten Morbidität und Lebensqualität erfolgte [2, 3], können im indirekten Vergleich keine patientenberichteten Endpunkte einbezogen werden.</p>	<p><u>KEYNOTE 177</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 Prüffärztin 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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Details zu den untersuchten Studienpopulationen, der Behandlung in den Chemotherapie-Armen sowie den erhobenen Endpunkten sind ausführlich ab Seite 54 der Stellungnahme dargestellt. Insgesamt ergeben sich aus den betrachteten Aspekten keine relevanten Abweichungen von der Ähnlichkeitsannahme. Die Voraussetzungen für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs sind somit erfüllt.</p> <p>Ergebnisse des indirekten Vergleichs</p> <p>Eine detaillierte Beschreibung der Ergebnisse sowie zusätzliche Daten und Analysen finden sich ab Seite 54 der Stellungnahme.</p> <p><i>Gesamtüberleben (OS)</i></p> <p>Beim OS ist im indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Chemotherapie ein signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab festzustellen.</p> <p>In der Studie CA209-8HW zeigte sich im Nivo+Ipi-Arm gegenüber dem Chemotherapie-Arm ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil (HR [95 %-KI] = 0,44 [0,30; 0,65]). Zum Zeitpunkt des betrachteten Datenschnitts war das mediane Gesamtüberleben im Nivo+Ipi-Arm noch nicht erreicht (95 %-KI = [N.A.; N.A.]); im Chemotherapie-Arm betrug es 44,3 Monate (95 %-KI = [26,3; N.A.]). Der Anteil verstorbener Patient:innen lag bei 26,7 % im Nivolumab + Ipilimumab-Arm und bei 49,5 % im Chemotherapie-Arm.</p> <p>In der Studie KEYNOTE-177 zeigte sich im Pembrolizumab-Arm gegenüber dem Chemotherapie-Arm ein nahezu statistisch signifikanter Überlebensvorteil (HR [95 %-KI] = 0,74 [0,53; 1,03]). Bis zum Zeitpunkt des betrachteten Datenschnitts war das mediane Gesamtüberleben im</p>	<p>Ko-primäre Endpunkte in der Studie waren das Gesamtüberleben und das PFS. Daneben wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu UE erhoben.</p> <p>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.</p> <p><u>Zum adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher</u></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pembrolizumab-Arm noch nicht erreicht (95 %-KI = [49,2; N.A.]); im Chemotherapie-Arm betrug es 36,7 Monate (95 %-KI = [27,6; N.A.]). Der Anteil verstorbener Patient:innen lag bei 40,5 % im Pembrolizumab-Arm und bei 50,6 % im Chemotherapie-Arm.</p> <p>Im indirekten Vergleich über den Brückenkomparator ergibt sich basierend auf der Methode von Bucher ein signifikanter Überlebensvorteil für Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Pembrolizumab (HR [95 %-KI] = 0,59 [0,36; 0,99]; p = 0,0456). Die Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab ist demnach im Vergleich zu Pembrolizumab mit einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 41 % verbunden.</p> <p>Abbildung 2 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für alle vier Behandlungsarme im Zeitverlauf. Die deutliche Trennung zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab bekräftigt die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs. Der nahezu identische Verlauf der beiden Chemotherapie-Arme bestätigt die Eignung der Chemotherapie als Brückenkomparator.</p>	<p>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als dies bei Patientinnen und Patienten ohne zentrale Bestätigung (71 % vs. 82 %) der Fall ist.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abbildung basierend auf Rekonstruktion der Überlebenszeitdaten aus den Kaplan-Meier-Kurven der KEYNOTE-177 (finale OS-Analyse) nach Methode von Guyot.</p> <p>Abbildung 2: Gemeinsame Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt OS aus den Studien CA209-8HW (1L-Stratum) und KEYNOTE-177</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der indirekte Vergleich wird durch vorgelegte Subgruppenanalysen zum OS gestärkt. Die Ergebnisse sind über alle betrachteten Subgruppen hinweg (Alter, Geschlecht, ECOG-Performance-Status, Region, Lokalisation des Primärtumors, Diagnosestadium, BRAF-Mutationsstatus, KRAS/NRAS-Mutationsstatus) konsistent. Es wurden hinsichtlich des Überlebensvorteils für Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Pembrolizumab keine Hinweise auf Effektmodifikationen beobachtet.</p> <p><i>PFS und Ansprechen</i></p> <p>Die positiven Ergebnisse beim OS werden durch entsprechende Vorteile bei den Endpunkten PFS und Ansprechen gestützt. Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich unter Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Pembrolizumab sowohl eine signifikante Verbesserung des PFS (HR [95 %-KI] = 0,51 [0,32; 0,80]; p = 0,0036) als auch eine signifikant höhere Chance ein Ansprechen zu erreichen (RR [95 %-KI] = 1,81 [1,16; 2,82]; p = 0,0089).</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Bei den Gesamtraten der UE ergaben sich im indirekten Vergleich keine Unterschiede zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab.</p> <p>Innerhalb der beiden Einzelstudien zeigte sich in Bezug auf die Gesamtrate zu jeglichen UE, schweren UE und schwerwiegenden UE (SUE) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der untersuchten Immuntherapie (Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab) gegenüber der Chemotherapie. Im indirekten Vergleich war das Risiko für jegliche UE, schwere UE und SUE dagegen unter Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab nahezu deckungsgleich. Bei der Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE wurde weder in</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den Einzelstudien (gegenüber der Chemotherapie) noch im indirekten Vergleich zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab ein Unterschied festgestellt.</p> <p>Auch bei den spezifischen UE auf Ebene der SOC und PT besteht insgesamt ein ausgeglichenes Bild zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab. Lediglich bei drei spezifischen UE ergaben sich im indirekten Vergleich signifikante Unterschiede – in allen drei Fällen zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab. Im Gesamtbild werden diese Unterschiede als vernachlässigbar betrachtet.</p> <p><i>Fazit</i></p> <p>In der Gesamtschau wurden für die Bewertung von Nivolumab + Ipilimumab im indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab ausschließlich positive Effekte beobachtet – insbesondere signifikante Vorteile bei den Endpunkten OS, PFS und Ansprechen. Den positiven Effekten stehen keinerlei negative Effekte gegenüber. In Bezug auf die Verträglichkeit der Therapien – gemessen anhand der UE – zeigte sich ein in hohem Maße ausgewogenes Bild.</p> <p>Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab</p> <p>Das nicht resezierbare oder metastasierte Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz ist eine schwerwiegende Krebserkrankung mit meist schlechter Prognose. Die Erkrankung ist nur in seltenen Fällen heilbar und weist eine hohe Mortalität auf. Die hohe Krankheitslast, die durch den Primärtumor verursacht wird, wird durch zusätzliche Symptome am Ort der Metastasierung verstärkt. Das primäre Behandlungsziel für Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom ist daher, das Überleben zu verlängern. Dabei ist die Verschlechterung von Morbidität und gesundheitsbezogener Lebens-</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>qualität bestmöglich hinauszuzögern. Dafür ist prinzipiell die wirksamste Therapie zu wählen. Die Schwere der Nebenwirkungen durch die Behandlung ist dabei stets gegen die Risiken durch eine Krankheitsprogression aufzuwiegen [4, 5].</p> <p>Pembrolizumab war bis zur Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Dezember 2024 das einzige für die Erstlinientherapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR/MSI-H zugelassene Immuntherapeutikum. Auch wenn durch die Zulassung von Pembrolizumab deutliche Fortschritte in der Behandlung der Patient:innen erzielt werden konnten, bestand und besteht weiterhin ein ausgeprägter Bedarf für weitere wirksame und verträgliche Behandlungsoptionen, die das Überleben der Patient:innen verbessern können.</p> <p>Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs zeigen eindrücklich, dass die Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur zVT Pembrolizumab zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Mortalität und zu einer deutlichen Verlängerung des Überlebens der Patient:innen führt. Die Ergebnisse zu UE waren zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab insgesamt in hohem Maße vergleichbar und es wurden keine Unterschiede beobachtet. Dem Vorteil beim Gesamtüberleben stehen somit keinerlei negative Effekte gegenüber.</p> <p>Beide Studien weisen insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Alle betrachteten Endpunkte wurden in den beiden Studien hinreichend konsistent operationalisiert und bieten genügend Aussagekraft für den indirekten Vergleich (allenfalls in Bezug auf nicht schwere und nicht schwerwiegende UE besteht eine Einschränkung durch das offene Design der Studien). Es wurden keine nennenswerten Abweichungen von der Ähnlichkeitsannahme festgestellt. Folglich werden die Ergebnisse des</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>indirekten Vergleichs als geeignet betrachtet, um Nutzensaussagen auf der Stufe eines Anhaltspunkts zu treffen.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich durch die Vorteile der Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab für die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen im Vergleich zur zVT Pembrolizumab. Diesen Zusatznutzen stuft BMS vor dem Hintergrund des unter Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Pembrolizumab um 41 % reduzierten Mortalitätsrisikos im Ausmaß als beträchtlich ein.</p> <p>Weitere Inhalte der Stellungnahme</p> <p>Im Rahmen der nachfolgenden spezifischen Aspekte nimmt BMS in Bezug auf die IQWiG-Bewertung zu folgendem Thema Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Größe der Zielpopulation <p>Im Anschluss daran findet sich eine ausführliche Beschreibung des indirekten Vergleichs (ab Seite 54).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.9, Z. 27 ff.	<p><u>Größe der Zielpopulation</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>In Modul 3 Z des Nutzendossiers hat BMS eine methodisch nachvollziehbare Berechnung der Anzahl von Patient:innen in der GKV-Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet vorgelegt. Die abgeleitete Spanne von 379–931 GKV-Patient:innen basiert auf epidemiologischen Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) sowie auf etablierten Annahmen, die bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab und Encorafenib Anwendung fanden [2, 6-9]. Diese Vorgehensweise gewährleistet eine hohe Konsistenz und Vergleichbarkeit mit bisherigen G-BA-Beschlüssen.</p> <p>Das IQWiG kommentiert die Herleitung der Zielpopulation unter Abschnitt II 1.3.2 der Nutzenbewertung (Seite II.9 ff.) wie folgt: „Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt.“ [10]</p> <p>Zur Begründung schlägt das IQWiG unter anderem vor, Patient:innen mit fehlender Stadienangabe proportional zu denen mit Angabe zu verteilen (25 % Stadium IV, 75 % Stadium I–III) und</p>	<p>Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG zugrunde gelegt.</p> <p>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 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.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Obergrenze des Anteils dMMR/MSI-H auf 9,7 % anzuheben. Diese Anpassungen führen zu einer erweiterten Spanne von 558–1.804 GKV-Patient:innen, wobei auch diese Berechnung laut IQWiG Unsicherheiten unterliegt.</p> <p>Position BMS</p> <p>Aus Sicht von BMS ist die Kritik des IQWiG nicht hinreichend evidenzbasiert. Die vorgeschlagene Obergrenze von 9,7 % für dMMR/MSI-H basiert auf einer einzelnen, nicht publizierten Erhebung eines pharmazeutischen Unternehmers mit lediglich 227 Patient:innen aus zwei deutschen Studienzentren [11]. Die Methodik dieser Erhebung ist nicht transparent und kann daher nicht als belastbare Grundlage für eine signifikante Anpassung dienen. Demgegenüber stützt sich das Nutzendossier auf eine breite Literaturbasis aus unabhängig publizierten Studien, die konsistent niedrigere Anteilswerte zwischen 3 und 5 % für dMMR/MSI-H bei metastasiertem Kolorektalkarzinom berichten [12-19]. Diese Werte wurden bereits in früheren Verfahren von IQWiG und G-BA akzeptiert und sind somit als methodisch etabliert anzusehen.</p> <p>Auch die Berücksichtigung von Patient:innen mit fehlender Stadienangabe wurde in früheren Verfahren nicht beanstandet [7]. Die im Dossier gewählte Methodik adressiert Unsicherheiten durch die Bildung einer Spanne und diskutiert Limitationen transparent. Eine</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>punktuelle Anpassung einzelner Parameter, wie vom IQWiG vorgeschlagen, führt nicht zwingend zu einer realistischeren Schätzung, sondern kann stattdessen die Vergleichbarkeit mit früheren Verfahren untergraben.</p> <p>Zudem ist die vom IQWiG angeführte Erweiterung des Anwendungsgebiets von Nivolumab auf nicht resezierbare Tumoren zwar formal korrekt, führt jedoch in der klinischen Praxis nicht zu einer signifikant größeren Zielpopulation als die von Pembrolizumab. Aus der klinischen Praxis wird BMS von Fachärzt:innen gespiegelt, dass die infrage kommenden Patientenpopulationen für Nivolumab und Pembrolizumab weitgehend deckungsgleich sind. Eine bedeutsam abweichende Größe der GKV-Zielpopulation für Nivolumab wäre daher nicht gerechtfertigt.</p> <p>Insgesamt ist die im Nutzendossier dargestellte Zielpopulation von 379–931 GKV-Patient:innen aus Gründen der Verfahrenskonsistenz sowie auf Basis der vorliegenden Evidenz beizubehalten. Die Herleitung ist transparent, rechnerisch korrekt und orientiert sich an etablierten Verfahren. Die vom IQWiG vorgeschlagenen Anpassungen basieren auf unsicheren Einzelquellen und führen zu keiner methodisch überlegenen Schätzung. Eine Korrektur der Patientenzahlen ist daher nicht angezeigt.</p>	

Hinweis: Das Literaturverzeichnis befindet sich am Ende dieses Dokuments

Ausführliche Beschreibung des indirekten Vergleichs

Studien für den indirekten Vergleich

Um potenziell geeignete Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Pembrolizumab innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets zu finden, wurde entsprechend den Anforderungen der Nutzenbewertung eine systematische Literatur- und Studienregisterrecherche durchgeführt. Details der Recherchen finden sich am Ende dieses Dokuments (siehe hierzu Anhang A).

Im Rahmen der Recherchen wurden die Studien CA209-8HW und KEYNOTE-177 als potenziell geeignete Kandidaten für einen adjustierten indirekten Vergleich identifiziert:

- Bei der **Studie CA209-8HW** handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Nivolumab als Monotherapie, von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (kurz: Nivo+Ipi) und von Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (kurz: Chemotherapie). In die Studie eingeschlossen wurden sowohl Patient:innen in der ersten Therapielinie (1L) als auch Patient:innen in späteren Therapielinien des metastasierten Kolorektalkarzinoms, deren Tumore eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) aufwiesen. Die Randomisierung in die drei Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 2:2:1 und stratifiziert nach Anzahl vorheriger Therapielinien im metastasierten Stadium (0 vs. 1 vs. ≥ 2) sowie Seite des Tumors (links- vs. rechtsseitig). Für den indirekten Vergleich im vorliegenden Anwendungsgebiet relevant sind ausschließlich 1L-Patient:innen aus dem Nivo+Ipi-Arm und aus dem Chemotherapie-Arm der Studie: Innerhalb des Stratums ohne vorherige Therapielinien wurden 202 Patient:innen in den Nivo+Ipi-Arm und 101 Patient:innen in den Chemotherapie-Arm randomisiert.
- Bei der **Studie KEYNOTE-177** handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Pembrolizumab als Monotherapie (kurz: Pembrolizumab) gegenüber Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (kurz: Chemotherapie). In die Studie eingeschlossen wurden Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, deren Tumore eine dMMR oder MSI-H aufwiesen, und die noch keine vorherige systemische Therapie im metastasierten Stadium erhalten hatten. Die Randomisierung in die beiden Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1 und ohne Stratifizierung, wobei 153 Patient:innen dem Pembrolizumab-Arm und 154 Patient:innen dem Chemotherapie-Arm zugeteilt wurden.

Bei der Studie CA209-8HW und der Studie KEYNOTE-177 handelt es sich jeweils um die pivotale Studie, die der Zulassung des jeweiligen Arzneimittels (Nivolumab bzw. Pembrolizumab) für das entsprechende Anwendungsgebiet zugrunde liegt. Sowohl die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Studie CA209-8HW als auch die Behandlung mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE-177 erfolgte weitgehend nach den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation (vgl. [7, 20-22]). Eine Übersicht über die wesentlichen Charakteristika der beiden Studien findet sich in Tabelle 1. Weitere Details können bei Bedarf dem betreffenden Modul 4 zu Nivolumab bzw. dem betreffenden Modul 4 zu Pembrolizumab entnommen werden [3, 7, 20, 23].

Tabelle 1: Charakterisierung der relevanten Studien für den indirekten Vergleich (CA209-8HW und KEYNOTE-177)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer/Datenschnitte	Ort/Zeitraum der Studie	Endpunkte
CA209-8HW	Parallelgruppen, randomisiert (2:2:1 Verhältnis, stratifiziert nach Anzahl vorheriger Therapielinien [0 vs. 1 vs. ≥ 2] ^a und Seite des Tumors [linksseitig vs. rechtsseitig]), offen, multizentrisch, Phase 3	Erwachsene, metastasiertes oder rezidivierendes Kolorektalkarzinom, nicht resezierbar, dMMR oder MSI-H	<u>Nivolumab</u> insgesamt: N = 353; im 1L-Stratum: N = 201 <u>Nivolumab + Ipilimumab</u> insgesamt: N = 354; im 1L-Stratum: N = 202 <u>Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe</u> ^b insgesamt: N = 132; im 1L-Stratum: N = 101	<u>Behandlung:</u> Bis Progression, Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder Behandlungsabbruch aus anderen Gründen; im Nivolumab- und im Nivo+Ipi-Arm: max. 2 Jahre <u>Nachbeobachtung:</u> Endpunktspezifisch, max. bis Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie <u>Bisherige Datenschnitte:</u> 10/2023: Interimsanalyse 1a ^c 08/2024: Interimsanalyse 1b ^c 04/2025: Interimsanalyse 2	<u>Ort:</u> ^e 88 Studienzentren in 22 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Österreich, Rumänien, Spanien, Türkei, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich) <u>Studienzeitraum:</u> 08/2019–laufend	<u>Primäre Endpunkte:</u> - PFS gemäß BICR im 1L-Stratum (Nivo+Ipi vs. Chemotherapie) ^f - PFS gemäß BICR insgesamt (Nivo+Ipi vs. Nivolumab) ^f <u>Weitere patienten-relevante Endpunkte:</u> - OS - EQ-5D VAS - EORTC QLQ-C30 - EORTC QLQ-CR29 - UE
KEYNOTE-177	Parallelgruppen, randomisiert (1:1 Verhältnis, ohne Stratifizierung), offen, multizentrisch, Phase 3	Erwachsene, metastasiertes Kolorektalkarzinom, dMMR oder MSI-H, 1L-Behandlung	<u>Pembrolizumab</u> N = 153 <u>Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe</u> ^b N = 154	<u>Behandlung:</u> Bis Progression, Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder Behandlungsabbruch aus anderen Gründen; im Pembrolizumab-Arm: max. 2 Jahre <u>Nachbeobachtung:</u> Endpunktspezifisch, max. bis Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie <u>Datenschnitte:</u> 10/2018: Interimsanalyse 1 ^d	<u>Ort:</u> 120 Studienzentren in 23 Ländern (Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Norwegen, Schweden, Schweiz, Singapur, Spanien, Südafrika, Südkorea,	<u>Primäre Endpunkte:</u> - OS - PFS gemäß BICR <u>Weitere patienten-relevante Endpunkte:</u> - EQ-5D VAS ^e - EORTC QLQ-C30 ^e - EORTC QLQ-CR29 ^e - UE

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer/Datenschnitte	Ort/Zeitraum der Studie	Endpunkte
				02/2020: Interimsanalyse 2 02/2021: Finale OS-Analyse 07/2023: Studienende	Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich) <u>Studienbeginn:</u> 02/2016–07/2023	
<p>a: Patient:innen mit ≥ 2 vorherigen Therapielinien konnten ausschließlich in den Nivolumab- oder Nivo+Ipi-Arm randomisiert werden.</p> <p>b: Als Chemotherapien standen in beiden Studien mFOLFOX6 oder FOLFIRI, jeweils wahlweise allein oder in Kombination mit Bevacizumab oder Cetuximab, zur Auswahl.</p> <p>c: Bei Interimsanalyse 1a und 1b der CA209-8HW erfolgte die Auswertung der primären PFS-Endpunkte; Ergebnisse zum OS sind lediglich für Interimsanalyse 2 verfügbar. Interimsanalyse 1a war auf Auswertungen im 1L-Stratum zu Nivo+Ipi und Chemotherapie beschränkt, Interimsanalyse 1b auf therapielinienübergreifende Auswertungen zu Nivo+Ipi und Nivolumab-Monotherapie.</p> <p>d: Die erste Interimsanalyse der KEYNOTE-177 wurde lediglich durch ein externes Datenmonitoring-Komitee bewertet (Entscheidung, die Studie fortzuführen). Ergebnisse sind nicht verfügbar.</p> <p>e: Die Angaben beziehen sich auf 1L-Patient:innen, die in Arm B oder C randomisiert wurden.</p> <p>f: Die präspezifizierten primären Endpunkte der CA209-8HW beziehen sich ausschließlich auf Patient:innen mit zentral bestätigter dMMR oder MSI-H. Die im Rahmen des indirekten Vergleichs dargestellten Ergebnisse beziehen dagegen alle randomisierten/behandelten 1L-Patient:innen aus dem Nivo+Ipi- oder Chemotherapie-Arm ein – unabhängig von der Bestätigung der dMMR oder MSI-H durch das Zentrallabor.</p> <p>e: Die Ergebnisse zur patientenberichteten Morbidität und Lebensqualität aus der KEYNOTE-177 sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet (zur Begründung siehe Abschnitt 1.4).</p> <p>1L: Erstlinie; BICR: Bewertung durch verblindete und unabhängige Reviewer (Blinded Independent Central Review); dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; EORTC: EORTC-QLQ-CR29: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Colorectal 29; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensions; FOLFIRI: Therapieregime aus Leucovorin [Folinsäure] + Fluorouracil (5-FU) + Irinotecan; mFOLFOX6: Therapieregime aus Leucovorin (Folinsäure) + Fluorouracil (5-FU) + Oxaliplatin; MSI-H: Hohe Mikrosatelliteninstabilität; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>						

Eignung der Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich

Die Studien eignen sich für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Chemotherapie.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der beiden Studien stimmen in allen wesentlichen Aspekten überein und die Baseline-Charakteristika der Patient:innen sind insgesamt gut vergleichbar. Die Protokollvorgaben zur Behandlung waren in beiden Chemotherapie-Armen weitgehend identisch und die Häufigkeiten der gewählten Therapieregime waren nahezu deckungsgleich. Für beide Studien liegen patientenrelevante Endpunkte mit hinreichend konsistenter Operationalisierung vor. Beide Studien weisen grundsätzlich ein niedriges Verzerrungspotenzial auf (mögliche Einschränkungen durch das offene Studiendesign werden auf Endpunktebene diskutiert).

Details zu den untersuchten Studienpopulationen, der Behandlung in den Chemotherapie-Armen sowie den erhobenen Endpunkten werden in den folgenden Abschnitten ausführlich beschrieben. Insgesamt ergeben sich aus den betrachteten Aspekten keine relevanten Abweichungen von

der Ähnlichkeitsannahme. Die Voraussetzungen für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs sind somit erfüllt und es liegt eine hinreichende Aussagekraft der Ergebnisse für die Nutzenbewertung vor.

Zeitraum der Studiendurchführung und verfügbare Datenschnitte

In der Studie CA209-8HW wurden zwischen September 2019 und April 2023 insgesamt 303 1L-Patient:innen randomisiert (über alle Therapielinien zusammengenommen wurden zwischen August 2019 und August 2023 insgesamt 839 Patient:innen randomisiert). Derzeit dauert die Nachbeobachtung von Patient:innen in der Studie CA209-8HW an. In der Studie KEYNOTE-177 wurden zwischen Februar 2016 und Februar 2018 insgesamt 307 Patient:innen randomisiert (ausschließlich 1L-Patient:innen). Die Studie wurde im Juli 2023 durch den Sponsor beendet [24]. Die beiden Studien CA209-8HW und KEYNOTE-177 weisen somit einen überschneidenden Durchführungszeitraum von rund 4 Jahren auf, wenngleich die Studie CA209-8HW etwa 3,5 Jahre später gestartet wurde.

Angaben zu relevanten Datenschnitten sind in Tabelle 2 zusammengefasst und werden nachfolgend beschrieben.

Tabelle 2: Gegenüberstellung der für den indirekten Vergleich relevanten Datenschnitte aus den Studien CA209-8HW und KEYNOTE-177

	CA209-8HW (1L-Stratum) ^a		KEYNOTE-177 ^a					
	<u>Zweite Interimsanalyse</u> Datenschnitt 30.04.2025 (~2 Jahre nach Randomisierung des letzten Teilnehmenden in der 1L)		<u>Zweite Interimsanalyse</u> Datenschnitt 19.02.2020 (~2 Jahre nach Randomisierung des letzten Teilnehmenden)		<u>Finale OS-Analyse</u> Datenschnitt 19.02.2021 (~3 Jahre nach Randomisierung des letzten Teilnehmenden)		<u>Studienende</u> Datenschnitt 17.07.2023 (>5 Jahre nach Randomisierung des letzten Teilnehmenden)	
	Nivolumab + Ipilimumab	Chemo- therapie	Pembro- lizumab	Chemo- therapie	Pembro- lizumab	Chemo- therapie	Pembro- lizumab	Chemo- therapie
Randomisiert	202	101	153	154	153	154	153	154
Therapie begonnen, n (%)	200 (99)	88 (87)	153 (100)	143 (93)	153 (100)	143 (93)	153 (100)	143 (93)
Therapie abgeschlossen ^b , n (%)	101 (50)	—	57 (37)	—	59 (39)	—	59 (39)	—
Therapie abgebrochen ^b , n (%)	99 (50)	88 (100)	94 (61)	137 (96)	94 (61)	141 (99)	94 (61)	143 (100)
Therapie andauernd ^b , n (%)	0	0	2 (1)	6 (4)	0	2 (1)	0	0
Studienteilnahme andauernd, n (%)	142 (70)	43 (43)	95 (62)	79 (51)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Mediane Zeit von Randomisierung bis Datenschnitt (Monate)	50,1	49,9	32,5 ^c	32,4 ^c	44,5	44,4	73,3 ^c	73,2 ^c
Mediane Behandlungsdauer ^b (Monate)	22,7	4,0	11,1	5,7	11,1	5,7	11,1	5,7

	CA209-8HW (1L-Stratum) ^a		KEYNOTE-177 ^a					
	Zweite Interimsanalyse Datenschnitt 30.04.2025 (~2 Jahre nach Randomisierung des letzten Teilnehmenden in der 1L)		Zweite Interimsanalyse Datenschnitt 19.02.2020 (~2 Jahre nach Randomisierung des letzten Teilnehmenden)		Finale OS-Analyse Datenschnitt 19.02.2021 (~3 Jahre nach Randomisierung des letzten Teilnehmenden)		Studienende Datenschnitt 17.07.2023 (>5 Jahre nach Randomisierung des letzten Teilnehmenden)	
	Nivolumab + Ipilimumab	Chemo- therapie	Pembro- lizumab	Chemo- therapie	Pembro- lizumab	Chemo- therapie	Pembro- lizumab	Chemo- therapie
Mediane Beobachtungsdauer ^d (Monate)	41,6	29,5	27,9	25,9	38,8 ^e	33,5 ^e	62,4 ^e	33,5 ^e
<p>Quellen: Datenschnitt 30.04.2025 der Studie CA209-8HW; Modul 4 B des Nutzendossiers zu Pembrolizumab im Anwendungsgebiet Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie [23]; KEYNOTE-177 Studienpublikation zur zweiten Interimsanalyse [25]; Keytruda EPAR vom 10.12.2020 [26]; KEYNOTE-177 Studienpublikation zur finalen OS-Analyse [27]; KEYNOTE-177 Studienpublikation der 5-Jahres-Follow-up-Daten [28].</p> <p>a: Die dargestellte Population aus Studie CA209-8HW umfasst alle Teilnehmenden aus dem Randomisierungsstratum ohne vorherige Therapien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (gemäß Angabe im IRT). Die dargestellte Population der Studie KEYNOTE-177 umfasst alle randomisierten Teilnehmenden (in die Studie wurden ausschließlich 1L-Patient:innen eingeschlossen).</p> <p>b: Angaben zur ursprünglichen Studientherapie (ohne Crossover) bezogen auf alle behandelten Patient:innen des jeweiligen Studienarms. Gemäß den Studienprotokollen betrug die maximale vorgesehene Therapiedauer im Nivo+Ipi-Arm der Studie CA209-8HW und im Pembrolizumab-Arm der Studie KEYNOTE-177 jeweils 2 Jahre.</p> <p>c: Eigene Berechnung basierend auf den Angaben zur finalen OS-Analyse</p> <p>d: Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Patientenkontakt bzw. Tod</p> <p>e: Eigene Berechnung aus rekonstruierten patientenindividuellen OS-Daten der Studie KEYNOTE-177</p> <p>1L: Erstlinie; IRT: Interactive Response Technology (zur Randomisierung verwendetes System); k. A.: keine Angabe</p>								

Datenschnitte der Studie CA209-8HW

In der Studie CA209-8HW erfolgten bislang – in Übereinstimmung mit dem präspezifizierten Analyseplan – drei Datenschnitte:

- 12.10.2023 (Datenbankschluss 15.11.2023): Interimsanalyse 1a (noch keine Auswertung des Gesamtüberlebens [OS])
- 28.08.2024 (Datenbankschluss 25.09.2024): Interimsanalyse 1b (noch keine Auswertung des OS)
- 20.04.2025 (Datenbankschluss 29.05.2025): Interimsanalyse 2 (erste Verfügbarkeit von OS-Ergebnissen)

Ergebnisse der zweiten Interimsanalyse standen zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht zur Verfügung, da die Sitzung des unabhängigen Data-Monitoring-Komitees (DMC-Meeting) für die zweite Interimsanalyse erst nach Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens im Juni 2025 erfolgte. Im Dossier konnten somit ausschließlich Ergebnisse aus der ersten Interimsanalyse dargestellt werden, bei der gemäß der präspezifizierten Testhierarchie noch keine Auswertungen zum Endpunkt OS vorgenommen wurden.

Mit den nun vorliegenden Ergebnissen der zweiten Interimsanalyse stehen erstmals auch Auswertungen zum Endpunkt OS aus der Studie CA209-8HW zur Verfügung. Somit ist nunmehr eine wesentliche Voraussetzung für eine fundierte Bewertung und Bilanzierung aller relevanten Therapieeffekte für die Nutzenbewertung erfüllt. Vor diesem Hintergrund hat BMS entschieden, anhand der Ergebnisse der zweiten Interimsanalyse einen adjustierten indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zVT Pembrolizumab durchzuführen und diesen im Rahmen des gegenwärtigen Stellungnahmeverfahrens vorzulegen.

Der für den indirekten Vergleich zugrunde gelegte Datenschnitt der zweiten Interimsanalyse (20.04.2025) erfolgte planmäßig etwa 2 Jahre nach Randomisierung des letzten Teilnehmenden aus der 1L. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten bereits alle Patient:innen die Therapie beendet. Die mediane Behandlungsdauer betrug 22,7 Monate im Nivo+Ipi-Arm bzw. 4,0 Monate im Chemotherapie-Arm. Die mediane Zeit von der Randomisierung bis zum Datenschnitt lag in beiden Armen bei etwa 50 Monaten.

Datenschnitte der Studie KEYNOTE-177

Für die Studie KEYNOTE-177 sind Ergebnisse zu folgenden Datenschnitten verfügbar (Ergebnisse der ersten Interimsanalyse sind nicht verfügbar, da bei dieser Analyse lediglich das externe DMC Einblicke in die Daten erhielt, um zu prüfen, ob bereits ein signifikantes Ergebnis vorlag):

- 19.02.2020: Interimsanalyse 2 (etwa 2 Jahre nach Randomisierung des letzten Teilnehmenden) [25]
- 19.02.2021: Finale OS-Analyse (etwa 3 Jahre nach Randomisierung des letzten Teilnehmenden) [27]

- 17.07.2023: Studienende / 5-Jahres-Follow-up-Daten (>5 Jahre nach Randomisierung des letzten Teilnehmenden) [28]

Die mediane Zeit von der Randomisierung bis zum Datenschnitt betrug bei der zweiten Interimsanalyse in beiden Armen etwa 32 Monate, bei der finalen OS-Analyse etwa 44 Monate und bei der Auswertung zu Studienende etwa 73 Monate. Im Rahmen des indirekten Vergleichs werden alle drei Datenschnitte dargestellt.

Als maßgeblich für den indirekten Vergleich zum Endpunkt OS wird der Datenschnitt der finalen OS-Analyse (19.02.2021) betrachtet, da dieser dem vorliegenden Datenschnitt der Studie CA209-8HW im Hinblick auf mediane Zeit seit der Randomisierung am nächsten kommt (50 Monate in Studie CA209-8HW; 44 Monate in Studie KEYNOTE-177). Die anderen Datenschnitte werden ergänzend betrachtet.

Bei den Auswertungen zu UE wird abweichend von den anderen Endpunkten ausschließlich der Datenschnitt der zweiten Interimsanalyse (19.02.2020) herangezogen, da zum Zeitpunkt des Datenschnitts 97 % der Patient:innen die Therapie bereits beendet hatten und einzig für diesen Datenschnitt geeignete Auswertungen für UE berichtet wurden (Ereigniszeitanalysen). Es handelt sich um den Datenschnitt, der im EPAR vom 10.12.2020 [26] sowie im Dossier zur frühen Nutzenbewertung [23] von Pembrolizumab im Anwendungsgebiet des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie dargestellt wurde. Die mediane Behandlungsdauer bei dem Datenschnitt betrug 11,1 Monate im Pembrolizumab-Arm bzw. 5,7 Monate im Chemotherapie-Arm und änderte sich bei den nachfolgenden Datenschnitten nicht mehr.

Untersuchte Patientenpopulation

Die Ein- und Ausschlusskriterien der beiden Studien stimmen in allen wesentlichen Aspekten überein und die Baseline-Charakteristika der Patient:innen sind insgesamt gut vergleichbar, so dass von einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studienpopulationen ausgegangen wird. Die maßgeblichen Kriterien für die Studienteilnahme sowie die zentralen Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patientenpopulationen sind in den beiden nachfolgenden Abschnitten näher beschrieben.

Ein- und Ausschlusskriterien der Studien

Die gemäß Ein- und Ausschlusskriterien zu untersuchenden Patientenpopulationen der Studien CA209-8HW und KEYNOTE-177 stimmen im Wesentlichen überein. Zwar umfasst die Studie CA209-8HW anders als die Studie KEYNOTE-177 zusätzlich zu 1L-Patient:innen auch Patient:innen späterer Therapielinien (d. h. Patient:innen außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets, die bereits eine Vortherapie im metastasierten

Stadium erhalten haben), jedoch liegen für den indirekten Vergleich separate Auswertungen für die Zielpopulation der 1L-Patient:innen vor (siehe auch nachfolgende Angaben zur Vortherapie).

Grunderkrankung

Grundsätzlich mussten Teilnehmende in beiden Studien ein histologisch bestätigtes Kolorektalkarzinom mit einer gemäß lokalen Standards nachgewiesenen dMMR oder MSI-H aufweisen:

- Voraussetzung für die Teilnahme an Studie CA209-8HW war ein metastasiertes oder rezidivierendes Kolorektalkarzinom, das nicht chirurgisch reseziert werden konnte.
- Voraussetzung für die Teilnahme an Studie KEYNOTE-177 war ein Kolorektalkarzinom im Stadium IV.

Wenngleich diese Kriterien im Wesentlichen übereinstimmen, sind sie nicht vollständig gleichbedeutend. So ist es denkbar, dass ein Kolorektalkarzinom trotz Metastasen (Stadium IV), chirurgisch reseziert werden kann. Umgekehrt muss ein rezidivierendes Kolorektalkarzinom nicht zwingend mit Metastasen einhergehen bzw. das Stadium IV aufweisen, selbst wenn es nicht chirurgisch reseziert werden kann. Aus diesen theoretischen Unterschieden in Bezug auf die Patientenpopulationen, die eingeschlossen werden konnten, ergaben sich jedoch keine erkennbaren praktischen Unterschiede in Bezug auf die Patientenpopulationen, die tatsächlich eingeschlossen wurden (vgl. Angaben zu Metastasen und Krankheitsstadium im Abschnitt 1.2.2).

Neben den obigen Kriterien mussten Patient:innen in beiden Studien messbare Tumorerkrankungen nach RECIST 1.1 aufweisen. Bei Patient:innen in Studie CA209-8HW musste zusätzlich eine Gewebeprobe zur Testung in einem Zentrallabor vorliegen (die Studienteilnahme war jedoch nicht an das Ergebnis der Testung geknüpft). Das Mindestalter zur Teilnahme betrug in beiden Studien 18 Jahre und es musste jeweils ein ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 vorliegen. In Studie KEYNOTE-177 war zudem eine Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten eine explizite Teilnahmevoraussetzung.

Vortherapie

Der wesentliche Unterschied zwischen den einzuschließenden Populationen betrifft die Vortherapie im metastasierten Stadium: So war in Studie KEYNOTE-177 keine systemische Vorbehandlung des Kolorektalkarzinoms im Stadium IV zulässig. Dagegen konnten an Studie CA209-8HW auch Patient:innen mit einer vorhergehenden Chemotherapie und/oder zielgerichteten Therapie im metastasierten Stadium teilnehmen. Allerdings wurde die Randomisierung in Studie CA209-8HW nach Anzahl vorheriger Therapielinien im metastasierten Stadium stratifiziert (0 vs. 1 vs. ≥ 2), so

dass eine separate Auswertung der Patient:innen ohne vorherige Therapielinien im metastasierten Stadium (1L-Patient:innen) ohne Bruch der Randomisierung vorgenommen werden konnte; entsprechende Auswertungen für die Teilpopulationen der 1L-Patient:innen waren im Analyseplan der Studie präspezifiziert.

Eine adjuvante Chemotherapie zur Behandlung eines früheren Stadiums des Kolorektalkarzinoms war in beiden Studien zulässig, sofern sie mindestens 6 Monate vor Randomisierung abgeschlossen wurde. Jegliche Vortherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (auch außerhalb des metastasierten Settings) waren in beiden Studien ausgeschlossen.

Weitere Teilnahme Kriterien

Die weiteren Teilnahme Kriterien der Studien stimmen weitgehend überein. So stellten u. a. in beiden Studien Erkrankungen oder Befunde, die aus Sicht des Prüfarztes bzw. der Prüfarztin ein erhöhtes Risiko für die teilnehmende Person bedeuteten, seine oder ihre ordentliche Teilnahme an der Studie einschränken oder die Interpretation der Studienergebnisse verfälschen konnten, ein Ausschlusskriterium dar. Nicht an den Studien teilnehmen durften zudem Patient:innen, die zusätzlich zum Kolorektalkarzinom andere maligne Erkrankungen aufwiesen (zulässig waren lediglich bestimmte lokal heilbare Tumore, die kurativ behandelt worden waren, sowie bestimmte Carcinoma in situ), wobei die Vorgaben in den Studien sich geringfügig unterschieden: In Studie CA209-8HW waren andere aktive Malignitäten in den letzten 2 Jahren ausgeschlossen; in Studie KEYNOTE-177 waren andere progrediente oder behandlungsbedürftige Malignitäten ausgeschlossen. Teilnehmende in beiden Studien mussten außerdem anhand entsprechender Laboruntersuchungen eine hinreichende Organfunktion vorweisen (als notwendige Voraussetzung für eine intensive Therapie).

Eine vollständige Gegenüberstellung der Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien findet sich am Ende dieses Dokuments (Anhang B).

Baseline-Charakteristika

Die Teilpopulation der 1L-Patient:innen aus Studie CA209-8HW und die Gesamtpopulation aus der Studie KEYNOTE-177 weisen insgesamt vergleichbare Baseline-Charakteristika auf. Auch zwischen den Behandlungsrmen innerhalb der beiden Studien sind die Baseline-Charakteristika gut ausbalanciert. Eine Gegenüberstellung der verfügbaren Angaben zu demographischen und erkrankungsspezifischen Merkmalen befindet sich in Tabelle 3.

Alle Angaben zu den Baseline-Charakteristika und alle sonstigen Ergebnisse aus Studie CA209-8HW beziehen sich auf die Teilpopulation aller randomisierten 1L-Patient:innen (d. h. alle Teilnehmenden aus dem Randomisierungsstratum ohne vorherige Therapien zur Behandlung des

metastasierten Kolorektalkarzinoms gemäß Angabe im IRT). Zur besseren Lesbarkeit wird der Umstand, dass nur das Stratum der 1L-Patient:innen betrachtet wird, im nachfolgenden Fließtext nicht fortlaufend wiederholt. Die Angaben zu den Baseline-Charakteristika in Studie KEYNOTE-177 beziehen sich auf alle randomisierten Patient:innen (da in die Studie nur 1L-Patient:innen eingeschlossen werden durften).

Demografische Merkmale

Das mittlere Alter der Teilnehmenden belief sich in beiden Studien auf rund 61 Jahre. Etwa die Hälfte der Teilnehmenden in beiden Studien war weiblich (54 % in Studie CA209-8HW und 50 % in Studie KEYNOTE-177). Mit einem Anteil von 86 % in Studie CA209-8HW und 75 % in Studie KEYNOTE-177 wurde die Abstammung der Teilnehmenden mehrheitlich als „weiß“ angegeben. Der Anteil der Teilnehmenden, die an Zentren in der Region „Westeuropa/Nordamerika“ eingeschlossen wurden, belief sich in Studie CA209-8HW auf 59 % und in KEYNOTE-177 auf 72 %. Der Einschluss der übrigen Teilnehmenden erfolgte in den Regionen „Rest der Welt“ (31 % in Studie CA209-8HW und 12 % in Studie KEYNOTE-177) und „Asien“ (10 % in Studie CA209-8HW und 16 % in Studie KEYNOTE-177). Mit 54 % in Studie CA209-8HW und 52 % in Studie KEYNOTE-177 wies rund die Hälfte der Teilnehmenden einen ECOG-Performance-Status von 0 auf; bei allen übrigen Teilnehmenden lag ein ECOG-Performance-Status von 1 vor.

Erkrankungsspezifische Merkmale

Bis auf 2 Patient:innen in Studie CA209-8HW und 1 Patient:in in Studie KEYNOTE-177 wiesen die Tumore aller Teilnehmenden gemäß lokaler Testung eine dMMR oder MSI-H auf. Bei 84 % der Teilnehmenden in Studie CA209-8HW konnte das Vorliegen einer dMMR oder MSI-H durch ein Zentrallabor bestätigt werden; in Studie KEYNOTE-177 erfolgte keine zentrale Testung.

Der Anteil der Patient:innen mit einem rechtsseitigen Primärtumor betrug in beiden Studien jeweils 68 %. Alle Patient:innen wiesen zu Studienbeginn bereits Metastasen auf (Krankheitsstadium IV). Bei 51 % der Teilnehmenden in Studie CA209-8HW und 52 % der Teilnehmenden in Studie KEYNOTE-177 bestanden Metastasen in der Leber oder Lunge. Eine Erstdiagnose im Stadium IV lag bei 45 % der Teilnehmenden in Studie CA209-8HW und 50 % der Teilnehmenden in Studie KEYNOTE-177 vor. Ein Rezidiv nach einer Erstdiagnose in einem früheren Krankheitsstadium bestand bei 55 % bzw. 50 % der Teilnehmenden (bei 1 Patient:in in Studie CA209-8HW war das Krankheitsstadium zu Erstdiagnose nicht bekannt).

Der Anteil der Patient:innen, bei denen weder hinsichtlich BRAF, KRAS oder NRAS eine Mutation vorlag, belief sich in Studie CA209-8HW auf 24 % und in Studie KEYNOTE-177 auf 22 %. In Studie CA209-8HW wiesen 29 % der Patient:innen eine BRAF-Mutation auf (der Typ der BRAF-Mutation war teils nicht genauer spezifiziert); in Studie KEYNOTE-177 wiesen 25 % der Patient:innen eine BRAF-Mutation vom Typ V600E auf (Typ-

unabhängige Angaben zu BRAF-Mutationen liegen nicht vor). Eine KRAS- oder NRAS-Mutation bestand in Studie CA209-8HW bei 25 % der Patient:innen und in Studie KEYNOTE-177 bei 24 % der Patient:innen.

Vortherapie

Eine systemische Vortherapie hatten bereits 33 % der Teilnehmenden in Studie CA209-8HW und 27 % der Patient:innen in Studie KEYNOTE-177 erhalten. Mit 29 % in Studie CA209-8HW und 25 % in Studie KEYNOTE-177 war die adjuvante Therapie die häufigste systemische Vortherapie. Eine neoadjuvante Therapie hatten in beiden Studien nur jeweils 4 % der Patient:innen erhalten. Darüber hinaus lag bei 1 % der betrachteten Patient:innen in Studie CA209-8HW (also Patient:innen aus dem Randomisierungsstratum ohne vorherige Therapien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms gemäß Angabe im IRT) gemäß den Angaben im CRF bereits eine Vortherapie im metastasierten Stadium vor.

Tabelle 3: Baseline-Charakteristika der relevanten Teilnehmenden in den Studien CA209-8HW und KEYNOTE-177

Charakteristikum	CA209-8HW (1L-Stratum) ^a			KEYNOTE-177 ^a		
	Nivolumab + Ipilimumab (N = 202)	Chemotherapie (N = 101)	Insgesamt (N = 303)	Pembrolizumab (N = 153)	Chemotherapie (N = 154)	Insgesamt ^b (N = 307)
Demografische Merkmale zu Baseline						
Alter (Jahre)						
Mittelwert (SD)	60,6 (13,95)	61,5 (15,14)	60,9 (14,34)	61,9 (14,85)	60,6 (14,78)	61,2 (k. A.)
Median	62,0	65,0	63,0	63,0	62,5	k. A.
Q1; Q3	52,0; 71,0	51,0; 73,0	51,0; 72,0	52,0; 73,0	48,0; 72,0	k. A.
Min; Max	21; 86	26; 87	21; 87	24; 93	26; 90	24; 93
Geschlecht, n (%)						
Männlich	95 (47)	45 (45)	140 (46)	71 (46)	82 (53)	153 (50)
Weiblich	107 (53)	56 (55)	163 (54)	82 (54)	72 (47)	154 (50)
Abstammung, n (%)						
Asiatisch	19 (9)	13 (13)	32 (11)	24 (16)	26 (17)	50 (16)
Schwarz oder afroamerikanisch	2 (1)	2 (2)	4 (1)	9 (6)	5 (3)	14 (5)
Weiß	176 (87)	85 (84)	261 (86)	113 (74)	116 (75)	229 (75)
Fehlend/Andere	5 (2)	1 (1)	6 (2)	7 (5)	7 (4)	14 (5)

Charakteristikum	CA209-8HW (1L-Stratum) ^a			KEYNOTE-177 ^a		
	Nivolumab + Ipilimumab (N = 202)	Chemotherapie (N = 101)	Insgesamt (N = 303)	Pembrolizumab (N = 153)	Chemotherapie (N = 154)	Insgesamt ^b (N = 307)
Region ^c , n (%)						
Asien	19 (9)	11 (11)	30 (10)	22 (14)	26 (17)	48 (16)
Westeuropa/Nordamerika	115 (57)	63 (62)	178 (59)	109 (71)	113 (73)	222 (72)
Rest der Welt	68 (34)	27 (27)	95 (31)	22 (14)	15 (10)	37 (12)
ECOG-Performance-Status, n (%)						
0	111 (55)	52 (51)	163 (54)	75 (49)	84 (54,5)	159 (52)
1	91 (45)	49 (49)	140 (46)	78 (51)	70 (45,5)	148 (48)
Erkrankungsspezifische Merkmale zu Baseline						
dMMR/MSI-H, n (%)						
Lokal nachgewiesen ^d	200 (99)	101 (100)	301 (99)	153 (100)	153 (99)	306 (> 99)
Zentral bestätigt ^e	171 (85)	84 (83)	255 (84)	—	—	—
Lokalisation des Primärtumors ^f , n (%)						
Rechtsseitig	139 (69)	68 (67)	207 (68)	102 (67)	107 (69)	209 (68)
Linksseitig	63 (31)	33 (33)	96 (32)	46 (30)	42 (27)	88 (29)
Beidseitig/Fehlend	0	0	0	5 (3)	5 (3)	10 (3)
Metastasen ^g , n (%)						
Insgesamt	202 (100)	101 (100)	303 (100)	153 (100)	154 (100)	307 (100)
Leber oder Lunge	100 (50)	55 (54)	155 (51)	86 (56)	73 (47)	159 (52)
Leber	75 (37)	42 (42)	117 (39)	71 (46)	54 (35)	125 (41)
Lunge	44 (22)	25 (25)	69 (23)	36 (24)	24 (22)	70 (23)
Peritoneum	84 (42)	42 (42)	126 (42)	k. A.	k. A.	k. A.
Lokalisationen nicht berichtet	3 (1)	1 (1)	4 (1)	k. A.	k. A.	k. A.
Krankheitsstadium, n (%)						
Krankheitsstadium IV zu Studienbeginn	202 (100)	101 (100)	303 (100)	153 (100)	154 (100)	307 (100)
Neue Erstdiagnose / Erstdiagnose im vorliegenden Stadium	85 (42)	50 (49)	135 (45)	73 (48)	80 (52)	153 (50)
Rezidivierend ^h / Erstdiagnose in früherem Stadium	116 (57)	51 (51)	167 (55)	80 (52)	74 (48)	154 (50)
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose nicht berichtet	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0	0

Charakteristikum	CA209-8HW (1L-Stratum) ^a			KEYNOTE-177 ^a		
	Nivolumab + Ipilimumab (N = 202)	Chemotherapie (N = 101)	Insgesamt (N = 303)	Pembrolizumab (N = 153)	Chemotherapie (N = 154)	Insgesamt ^b (N = 307)
Mutationsstatus ⁱ , n (%)						
BRAF, KRAS, NRAS alle Wildtyp	49 (24)	25 (25)	74 (24)	34 (22)	35 (23)	69 (22)
KRAS- oder NRAS-Mutation (± BRAF-Mutation)	50 (25)	26 (26)	76 (25)	33 (22)	41 (27)	74 (24)
BRAF-Mutation (± KRAS- oder NRAS-Mutation)						
BRAF-Mutation Typ vom V600E	k. A.	k. A.	k. A.	34 (22)	43 (28)	77 (25)
BRAF-Mutationen aller Typen	60 (30)	27 (27)	87 (29)	k. A.	k. A.	k. A.
KRAS- oder NRAS-Mutation und BRAF-Mutation						
BRAF-Mutation Typ vom V600E	k. A.	k. A.	k. A.	0	3 (2)	3 (1)
BRAF-Mutationen aller Typen	7 (3)	2 (2)	9 (3)	k. A.	k. A.	k. A.
Sonstige						
Sonstige + BRAF-Mutationen abweichend von Typ V600E ^j	k. A.	k. A.	k. A.	52 (34)	38 (25)	90 (29)
Sonstige (exkl. aller BRAF-Mutationen) ^k	50 (25)	25 (25)	75 (25)	k. A.	k. A.	k. A.
Vortherapie						
Vorherige systemische Therapie, n (%)						
Mindestens 1 systemische Vortherapie	67 (33)	32 (32)	99 (33)	38 (25)	45 (29)	83 (27)
Neoadjuvant	7 (3)	5 (5)	12 (4)	5 (3)	8 (5)	14 (4)
Adjuvant ^l	60 (30)	27 (27)	87 (29)	36 (24)	42 (27)	78 (25)
Metastasiert ^m	2 (1)	2 (2)	4 (1)	0	0	0
<p>Quellen: Datenschnitt 12.10.2023 der Studie CA209-8HW; Modul 4 B des Nutzendossiers zu Pembrolizumab im Anwendungsgebiet Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR [23]; KEYNOTE-177 Studienpublikation zur zweiten Interimsanalyse [25]; KEYNOTE-177 Studienpublikation zur finalen OS-Analyse [27].</p> <p>a: Die dargestellte Population aus Studie CA209-8HW umfasst alle Teilnehmenden aus dem Randomisierungsstratum ohne vorherige Therapien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (gemäß Angabe im IRT). Die dargestellte Population der Studie KEYNOTE-177 umfasst alle randomisierten Teilnehmenden (in die Studie wurden ausschließlich 1L-Patient:innen eingeschlossen).</p> <p>b: Eigene Berechnung basierend auf den verfügbaren Angaben zu Studie KEYNOTE-177.</p> <p>c: Für die Gegenüberstellung mit Studie KEYNOTE-177 wurden die Länder Tschechien und Rumänien aus der in Studie CA209-8HW präspezifizierten Region „Europa/Nordamerika“ nachträglich der Region „Rest der Welt“ zugeordnet. Zur dargestellten Region „Westeuropa/Nordamerika“ zählen folgende Länder aus Studie CA209-8HW (Patient:innen in Prozent): Belgien (3), Dänemark (4), Deutschland (5), Frankreich (15), Griechenland (3), Irland (< 1), Italien (8), Niederlande (2), Österreich (2), Spanien (14), Vereinigtes Königreich (< 1), Kanada (1) und USA (1). Zur dargestellten Region „Rest der Welt“ zählen folgende Länder aus Studie CA209-8HW (Patient:innen in Prozent):</p>						

Charakteristikum	CA209-8HW (1L-Stratum) ^a			KEYNOTE-177 ^a		
	Nivolumab + Ipilimumab (N = 202)	Chemotherapie (N = 101)	Insgesamt (N = 303)	Pembrolizumab (N = 153)	Chemotherapie (N = 154)	Insgesamt ^b (N = 307)
<p>Argentinien (6), Australien (6), Brasilien (7), Chile (1), Rumänien (5), Tschechien (3) und Türkei (3). Zur dargestellten Region „Asien“ zählen folgende Länder aus Studie CA209-8HW (Patient:innen in Prozent): China (3) und Japan (7).</p> <p>d: 1 Patient:in im Chemotherapie-Arm der Studie KEYNOTE-177 und 2 Patient:innen im Nivo+Ipi-Arm der Studie CA209-8HW wiesen keine dMMR/MSI-H gemäß lokaler Testung auf (die Randomisierung dieser Patient:innen stellt in beiden Studien eine Verletzung der Einschlusskriterien dar).</p> <p>e: In Studie KEYNOTE-177 erfolgte keine Testung zur Bestätigung der dMMR/MSI-H durch ein Zentrallabor.</p> <p>f: Stratifizierungsfaktor der Studie CA209-8HW; dargestellte Angaben gemäß CRF.</p> <p>g: Die Angaben zu Metastasen aus Studie CA209-8HW beruhen auf einer Bewertung durch verblindete und unabhängige Reviewer.</p> <p>h: Als Rezidiv definiert wurde in Studie KEYNOTE-177 das Auftreten eines sekundären Kolorektalkarzinoms im Abstand von mindestens 6 Monaten nach der primären Erkrankung.</p> <p>i: Die verfügbaren Angaben zu Studie KEYNOTE-177 unterscheiden sich jeweils zwischen dem Datenschnitt der zweiten Interimsanalyse, dem Datenschnitt der finalen OS-Analyse und dem Datenschnitt zu Studienende. Die Angaben in der vorliegenden Tabelle beruhen auf dem Datenschnitt der zweiten Interimsanalyse.</p> <p>j: Umfasst ausschließlich Patient:innen ohne bekannte BRAF-Mutation vom Typ V600E, ohne bekannte KRAS-Mutation und ohne bekannte NRAS-Mutation, die einen nicht bewertbaren oder fehlenden BRAF-, KRAS- oder NRAS-Mutationsstatus oder eine BRAF-Mutation anderen Typs aufwiesen.</p> <p>k: Umfasst ausschließlich Patient:innen ohne bekannte BRAF-Mutation, ohne bekannte KRAS-Mutation und ohne bekannte NRAS-Mutation, die einen nicht bewertbaren oder fehlenden BRAF-, KRAS- oder NRAS-Mutationsstatus aufwiesen.</p> <p>l: Beinhaltet in Studie CA209-8HW auch 2 Patient:innen (beide im Nivo+Ipi-Arm), die eine Erhaltungstherapie im adjuvanten Setting erhielten.</p> <p>m: In Studie CA209-8HW wurden 4 Patient:innen, die bereits eine Vortherapie im metastasierten Setting erhalten hatten, aufgrund fehlerhafter Angaben im IRT bei der Randomisierung dem Stratum der Teilnehmenden ohne vorherige Therapien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms zugeordnet. Dementsprechend wurden diese Patient:innen in die vorliegenden Auswertungen zu den 1L-Patient:innen einbezogen.</p> <p>1L: Erstlinie; BRAF: v-Raf murines Sarkoma virales Onkogen Homolog B1; CRF: Case Report Form (Erhebungsbogen für die klinische Datenbank); dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IRT: Interactive Response Technology (zur Randomisierung verwendetes System); k. A.: keine Angabe; KRAS: Kirsten rat sarcome Proto-Onkogen Homolog; MSI-H: Hohe Mikrosatelliteninstabilität; NRAS: Neuroblastoma RAS Viral (V-Ras) Oncogene Homolog; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung</p>						

Angaben zum Brückenkomparator

Mit dem Chemotherapie-Arm weisen die Studien CA209-8HW und KEYNOTE-177 einen gemeinsamen Vergleichsarm auf. Die vorgegebenen Behandlungsmodalitäten waren in beiden Chemotherapie-Armen weitgehend identisch und die Häufigkeiten der gewählten Therapieregime

waren nahezu deckungsgleich, so dass sich die Chemotherapie als Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich eignet. Relevante Protokollvorgaben zur Behandlung in den Chemotherapie-Armen und Angaben zur tatsächlich erhaltenen Behandlung sind in den beiden nachfolgenden Abschnitten zusammengefasst.

Protokollvorgaben zur Behandlung

Sowohl in Studie CA209-8HW als auch in Studie KEYNOTE-177 erhielten Patient:innen im Kontrollarm eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Im Rahmen dieser Therapie standen jeweils folgende Regime zur Auswahl:

- mFOLFOX6 (Therapieregime aus Leucovorin [Folinsäure] + Fluorouracil [5-FU] + Oxaliplatin)
- mFOLFOX6 + Bevacizumab
- mFOLFOX6 + Cetuximab
- FOLFIRI (Therapieregime aus Leucovorin [Folinsäure] + Fluorouracil [5-FU] + Irinotecan)
- FOLFIRI + Bevacizumab
- FOLFIRI + Cetuximab

Die Wahl des Chemotherapie-Regimes musste in beiden Studien vor Randomisierung getroffen werden.

Behandlungsdauer und Dosierung

Die Behandlung erfolgte in beiden Studien planmäßig alle 2 Wochen (mit möglicher Ausnahme bei Cetuximab; siehe nachfolgenden Absatz) und sollte jeweils bis zur Progression der Erkrankung bzw. dem Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder einer interkurrenten Erkrankung, die einer Weiterbehandlung mit der Studienmedikation entgegenstand, fortgeführt werden.

Die Vorgaben zur Dosierung der Wirkstoffe in den beiden Protokollen stimmen bis auf wenige Unterschiede überein. In Studie KEYNOTE-177 war anstelle der Gabe von Leucovorin (Folinsäure) in einer Dosis von 400 mg/m² alle 2 Wochen, anders als in Studie CA209-8HW, auch eine alternative Dosierung mit 200 mg/m² alle 2 Wochen erlaubt. Zudem sollte die Behandlung mit Cetuximab gemäß Protokoll der Studie KEYNOTE-177 bei der ersten Gabe in einer Dosis von 400 mg/m² erfolgen und danach in einer Dosis von 250 mg/m² wöchentlich. Im Gegensatz dazu sah das Protokoll der Studie CA209-8HW von Beginn an eine Dosierung von 500 mg/m² alle 2 Wochen vor.

Dosisanpassungen im Chemotherapie-Arm waren in beiden Studien gemäß lokalen Standards bzw. Behandlungsrichtlinien erlaubt.

Crossover

Patient:innen im Chemotherapie-Arm, die gemäß zentraler verblindeter Prüfung einen Progress nach RECIST 1.1. aufwiesen, erhielten in beiden Studien die Möglichkeit zum Wechsel auf die Therapie im jeweils anderen Arm (Crossover), d. h. im Chemotherapie-Arm der Studie CA209-8HW war ein Wechsel auf eine Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab möglich und im Chemotherapie-Arm der Studie KEYNOTE-177 war ein Wechsel auf eine Therapie mit Pembrolizumab möglich.

Voraussetzung für ein Crossover war in beiden Studien, dass die Patient:innen noch keine andere antineoplastische Therapie begonnen hatten. In der Studie KEYNOTE-177 war ein Crossover zudem nur Patient:innen mit einer Progression gestattet, die die Studientherapie aufgrund der Progression abgebrochen hatten, während Patient:innen, die die Therapie zuvor aus anderen Gründen abgebrochen hatten, vom Crossover ausgeschlossen waren. Darüber hinaus mussten Patient:innen in beiden Studien für die Teilnahme am Crossover weiterhin einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 erreichen, die erforderlichen Laborwerte gemäß den ursprünglichen Teilnahme Kriterien der Studien aufweisen und weitere studienspezifische Voraussetzungen erfüllen [29, 30].

Angaben zur tatsächlichen Behandlung

Die Verteilung der im Chemotherapie-Arm tatsächlich erhaltenen Behandlungsregime ähnelt sich in beiden Studien (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: In den Chemotherapie-Armen der Studien CA209-8HW und KEYNOTE-177 erhaltene Wirkstoffe

	CA209-8HW (1L-Stratum) ^a Chemotherapie (N = 101)	KEYNOTE-177 ^a Chemotherapie (N = 154)
Therapie begonnen, n (%) ^b	88 (87)	143 (93)
Erhaltene Chemotherapie-Wirkstoffe, n (%) ^c		
Leucovorin + Fluorouracil + Oxaliplatin ± Bevacizumab/Cetuximab	51 (58)	80 (56)
Leucovorin + Fluorouracil + Oxaliplatin	9 (10)	11 (8)
Leucovorin + Fluorouracil + Oxaliplatin + Bevacizumab	37 (42)	64 (45)
Leucovorin + Fluorouracil + Oxaliplatin + Cetuximab	5 (6)	5 (3)
Leucovorin + Fluorouracil + Irinotecan ± Bevacizumab/Cetuximab	37 (42)	63 (44)
Leucovorin + Fluorouracil + Irinotecan	13 (15)	16 (11)
Leucovorin + Fluorouracil + Irinotecan + Bevacizumab	19 (22) ^d	36 (25)
Leucovorin + Fluorouracil + Irinotecan + Cetuximab	5 (6)	11 (8)

Quellen: Datenschnitt 12.10.2023 der Studie CA209-8HW; KEYNOTE-177 Studienpublikation zur zweiten Interimsanalyse [25]; Keytruda EPAR vom 10.12.2020 [26].

	CA209-8HW (1L-Stratum) ^a Chemotherapie (N = 101)	KEYNOTE-177 ^a Chemotherapie (N = 154)
<p>a: Die dargestellte Population aus Studie CA209-8HW umfasst alle Teilnehmenden aus dem Randomisierungsstratum ohne vorherige Therapien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (gemäß Angabe im IRT). Die dargestellte Population der Studie KEYNOTE-177 umfasst alle randomisierten Teilnehmenden (in die Studie wurden ausschließlich 1L-Patient:innen eingeschlossen).</p> <p>b: Gründe, weshalb 1L-Patient:innen im Chemotherapie-Arm der Studie CA209-8HW keine Therapie begannen: Rücknahme der Einwilligung (6/13), Ablehnung der Chemotherapie (3/13); Studienkriterien nicht mehr erfüllt (2/13); Patient:in änderte seine/ihre Meinung (1/13); Patient:in wünschte abubrechen (1/13). Gründe, weshalb Patient:innen im Chemotherapie-Arm der Studie KEYNOTE-177 keine Therapie begannen: Unbekannt (5/11); Ablehnung der Chemotherapie (5/11); administrative Gründe (1/11).</p> <p>c: Prozentangaben beziehen sich jeweils auf alle behandelten Patient:innen des jeweiligen Studienarms.</p> <p>d: Die Kategorie Leucovorin + Fluorouracil + Irinotecan + Bevacizumab beinhaltet auch 1 Patient:in, der/die nur die Wirkstoffe Fluorouracil + Irinotecan + Bevacizumab erhielt, aber kein Leucovorin.</p> <p>1L: Erstlinie; IRT: Interactive Response Technology (zur Randomisierung verwendetes System)</p>		

Die Mehrheit der Patient:innen im Chemotherapie-Arm in beiden Studien erhielt ein Regime mit Leucovorin + Fluorouracil + Oxaliplatin (58 % in Studie CA209-8HW und 56 % in Studie KEYNOTE-177), darunter 10 % bzw. 8 % ohne zusätzliches Bevacizumab oder Cetuximab, 42 % bzw. 45 % in Kombination mit Bevacizumab und 6 % bzw. 3 % in Kombination mit Cetuximab. Ein Regime mit Leucovorin + Fluorouracil + Irinotecan erhielten hingegen 42 % der Patient:innen in Studie CA209-8HW und 44 % der Patient:innen in Studie KEYNOTE-177, darunter 15 % bzw. 11 % ohne zusätzliches Bevacizumab oder Cetuximab, 22 % bzw. 25 % in Kombination mit Bevacizumab und 6 % bzw. 8 % in Kombination mit Cetuximab.

Antineoplastische Folgetherapien (einschließlich Crossover)

Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien der Patient:innen in den Chemotherapie-Armen sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Im Chemotherapie-Arm der Studie CA209-8HW wurde bis zum betrachteten Datenschnitt der zweiten Interimsanalyse bei 68 Patient:innen (67 %) eine antineoplastische Folgetherapie dokumentiert, darunter 67 Patient:innen (66 %), die im Rahmen der Folgetherapie einen Anti-PD-L1- oder Anti-PD-1-Inhibitor erhielten. Hierunter fallen 46 Patient:innen (46 %), die im Rahmen der Studie auf eine Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab wechselten (Crossover).

Für den Chemotherapie-Arm der Studie KEYNOTE-177 liegen keine genauen Angaben zum Anteil der Patient:innen vor, die bis zum Datenschnitt der finalen OS-Analyse eine antineoplastische Folgetherapie begannen; aus den Angaben zu den anderen Datenschnitten lässt sich jedoch ableiten, dass der Anteil im Bereich von 65 % bis 68 % lag. Eine Folgetherapie mit einem Anti-PD-L1- oder Anti-PD-1-Inhibitor begannen bis zum

Datenschnitt der finalen OS-Analyse 93 Patient:innen im Chemotherapie-Arm der Studie KEYNOTE-177 (60 %). Hierunter fallen 56 Patient:innen (36 %), die im Rahmen der Studie auf eine Therapie mit Pembrolizumab wechselten (Crossover).

Tabelle 5: In den Chemotherapie-Armen der Studien CA209-8HW und KEYNOTE-177 dokumentierte antineoplastische Folgetherapien

	CA209-8HW (1L-Stratum) ^a Chemotherapie (N = 101)	KEYNOTE-177 ^a Chemotherapie (N = 154)		
	Zweite Interimsanalyse	Zweite Interimsanalyse	Finale OS-Analyse	Studienende
Jegliche antineoplastische Folgetherapie (inkl. Crossover) ^b , n (%)	68 (67)	100 (65) ^c	k. A. ^d	105 (68)
Anti-PD-L1/PD-1-Inhibitor	67 (66)	91 (59)	93 (60)	96 (62)
Crossover	46 (46)	56 (36)	56 (36)	57 (37)
Andere Folgetherapien ^b	11 (11)	k. A.	28 (18)	31 (20)

Quellen: CA209-8HW Datenschnitt 30.04.2025; Keytruda EPAR vom 10.12.2020 [26]; KEYNOTE-177 Studienpublikation zur finalen OS-Analyse [27]; KEYNOTE-177 Studienpublikation der 5-Jahres-Follow-up-Daten [28].

a: Die dargestellte Population aus Studie CA209-8HW umfasst alle Teilnehmenden aus dem Randomisierungsstratum ohne vorherige Therapien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (gemäß Angabe im IRT). Die dargestellte Population der Studie KEYNOTE-177 umfasst alle randomisierten Teilnehmenden (in die Studie wurden ausschließlich 1L-Patient:innen eingeschlossen).

b: Analog zum beschriebenen Vorgehen im Modul des betreffenden Nutzendossiers zu Pembrolizumab wurden auch bei den dargestellten Folgetherapien aus Studie CA209-8HW sowohl systemische Therapien als auch Radiotherapien berücksichtigt. Als Folgetherapien wurden, abweichend vom CSR der Studie CA209-8HW, ausschließlich Therapien berücksichtigt, die nach Abbruch der Studientherapie erfolgten (bzw. nach Randomisierung bei nicht behandelten Patient:innen).

c: Eigene Berechnung (gemäß Angabe im EPAR wurde in Studie KEYNOTE-177 bis zum Datenschnitt vom 19.02.2020 bei insgesamt 44 Patient:innen aus dem Chemotherapie-Arm, die nicht am Crossover teilnahmen, eine Folgetherapie dokumentiert).

d: Laut KEYNOTE-177 Studienpublikation zur finalen OS-Analyse erhielten insgesamt 121 Patient:innen im Chemotherapie-Arm (79 %) eine Folgetherapie; diese Zahl ist jedoch auf Basis der Ergebnistabelle im Supplemental Appendix nicht nachvollziehbar und erscheint unter Berücksichtigung der niedrigeren Angaben aus der Studienpublikation der 5-Jahres-Follow-up-Daten fraglich.

1L: Erstlinie; CSR: Clinical Study Report; IRT: Interactive Response Technology (zur Randomisierung verwendetes System); k. A.: keine Angabe; PD-1: Programmed death 1; PD-L1: Programmed death-ligand 1

Eine umfassende Tabelle aller Folgetherapien in beiden Studienarmen der Studie CA209-8HW findet sich in Anhang B.

Operationalisierung der Endpunkte und Aussagekraft der Ergebnisse

In der Studie CA209-8HW wurden als patientenrelevante Endpunkte das Gesamtüberleben (OS), der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS, Lebensqualität und Symptomatik gemäß European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life – Core 30 (QLQ-C30) und EORTC Quality of Life – Colorectal 29 (QLQ-CR29), sowie unerwünschte Ereignisse (UE) erhoben. Dies stimmt mit den patientenrelevanten Endpunkten überein, die in der Studie KEYNOTE-177 erhoben wurden. Als weitere wichtige Endpunkte im Sinne unterstützender Evidenz für die Nutzenbewertung wurden in beiden Studien das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Ansprechen der Patient:innen erhoben.

Die in der Studie KEYNOTE-177 erhobenen Daten zu den patientenberichteten Endpunkten (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29) sind gemäß der betreffenden Dossierbewertung des IQWiG zu Pembrolizumab für die Nutzenbewertung nicht geeignet [7]. Dies wurde vom IQWiG in erster Linie damit begründet, dass durch die unterschiedliche Zyklusdauer in den beiden Behandlungsarmen (3 Wochen im Pembrolizumab-Arm vs. 2 Wochen im Chemotherapie-Arm) die vorgesehenen Erhebungszeitpunkte Pembrolizumab-Arm stets auf den Beginn eines neuen Zyklus fielen, während die Erhebungszeitpunkte im Chemotherapie-Arm teils in der Mitte des Zyklus lagen, so dass die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet wurde.

Für den indirekten Vergleich kommen somit potenziell die Endpunkte OS, PFS, Ansprechen und UE in Betracht (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Matrix der für die Nutzenbewertung verfügbaren Endpunkte aus den Studien CA209-8HW und KEYNOTE-177

Studie	OS	PFS ^a	Ansprechen ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29)	Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29)	Schwere UE ^b , SUE, Therapieabbruch wegen UE, spezifische UE (SOC und PT) ^c
Studie zu Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
CA209-8HW	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Studie zu Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
KEYNOTE-177	ja	ja	ja	nein ^d	nein ^d	nein ^d	ja
<p>a: Als unterstützende Evidenz dargestellt (Endpunkt gilt im Rahmen der Nutzenbewertung nicht als patientenrelevant)</p> <p>b: Schwere UE definiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>c: Auswertungen auf MedDRA SOC- und PT-Ebene für UE, die in beiden Studien bei mindestens 10 % der Patient:innen oder 10 Patient:innen eines Arms auftraten, sowie für schwere UE und SUE, die in beiden Studien bei mindestens 5 % der Patient:innen oder 10 Patient:innen eines Arms auftraten.</p> <p>d: Keine verwertbaren Ergebnisse (siehe Erläuterung im vorhergehenden Fließtext)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; EORTC-QLQ-CR29: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Colorectal 29; MedDRA: Medizinisches</p>							

Studie	OS	PFS ^a	Ansprechen ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29)	Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29)	Schwere UE ^b , SUE, Therapieabbruch wegen UE, spezifische UE (SOC und PT) ^c
Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: visuelle Analogskala							

Beide Studien weisen grundsätzlich ein niedriges Verzerrungspotenzial auf (vgl. [7, 20]) und für die betrachteten Endpunkte liegen in beiden Studien grundsätzlich hinreichend vergleichbare Operationalisierungen vor.

Eine detaillierte Darstellung der Operationalisierungen und der Aussagekraft der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich erfolgt im Anschluss für alle betrachteten Endpunkte.

Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung

Das Gesamtüberleben wurde in beiden Studien einheitlich als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod definiert (unabhängig von der Todesursache). Patient:innen ohne dokumentierten Tod wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Nach Therapieabbruch wurden Patient:innen hierzu etwa alle 3 Monate kontaktiert.

Als maßgebliches Effektmaß zum Vergleich der Behandlungsarme wurde in beiden Studien das Hazard Ratio mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall bestimmt. In Studie KEYNOTE-177 wurde hierzu ein nicht stratifiziertes Cox-Regressionsmodell verwendet (entsprechend der nicht stratifizierten Randomisierung der Studie). In Studie CA209-8HW wurde, der Präspezifizierung entsprechend, ein nach Seite des Tumors (links- vs. rechtsseitig) stratifiziertes Cox-Regressionsmodell verwendet.

Für den Endpunkt OS sind zu allen drei Datenschnitten der Studie KEYNOTE-177 Ergebnisse verfügbar. Da der Datenschnitt der finalen OS-Analysen der Studie KEYNOTE-177 in Hinblick auf die Nachbeobachtungsdauer dem vorliegenden Datenschnitt der Studie CA209-8HW am nächsten kommt, wird dieser Datenschnitt für den Endpunkt OS als maßgeblich erachtet. Die anderen beiden Datenschnitte der Studie KEYNOTE-177 werden ergänzend betrachtet.

Aussagekraft der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich

Die fehlende Verblindung der Endpunkterhebenden wird für den Endpunkt OS nicht als einschränkender Aspekt betrachtet, da der Tod ein eindeutiges, objektiv erfassbares Ereignis darstellt. Dagegen können sich Folgetherapien und Crossover grundsätzlich auf das OS auswirken. Mit 67 % gegenüber 60 % war der Anteil

der Patient:innen, die entweder am Crossover teilnahmen oder außerhalb der Studie eine Folgetherapie mit einem Anti-PD-L1/PD-1-Inhibitor erhielten, in beiden Chemotherapie-Armen ähnlich, wenn auch in Studie CA209-8HW etwas höher als in Studie KEYNOTE-177. Im Sinne der Treatment-Policy-Strategie wurden in beiden Studien alle verfügbaren Daten auch nach Therapiewechsel (im Rahmen einer Folgetherapie oder des Crossovers) bei der OS-Analyse berücksichtigt. Es ist naheliegend, dass in einem hypothetischen Szenario, in dem den Patient:innen kein Wechsel auf eine Anti-PD-L1/PD-1-Therapie möglich gewesen wäre, die Ergebnisse für den Endpunkt in beiden Chemotherapie-Armen ungünstiger ausgefallen wären. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass – aufgrund des in Studie CA209-8HW im Vergleich zur Studie KEYNOTE-177 etwas höheren Anteils an Patient:innen aus dem Chemotherapie-Arm, die eine nachfolgende Anti-PD-L1/PD-1-Therapie erhielten – etwaige hieraus resultierende Verzerrung in jedem Fall zulasten von Nivolumab + Ipilimumab bzw. zugunsten von Pembrolizumab ausfallen würde.

Insgesamt ergibt sich aus den beschriebenen Aspekten im bestehenden Kontext keine wesentliche Einschränkung der Aussagekraft und es ist keine relevante Abweichung von der Ähnlichkeitsannahme festzustellen. Somit ist beim vorliegenden Endpunkt von einer hinreichenden Aussagekraft für die Nutzenbewertung auszugehen. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs eignen sich für Aussagen auf der Stufe eines Anhaltspunkts.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Operationalisierung

Das Vorliegen von Krankheitsprogressionen wurde in beiden Studien durch verblindete und unabhängige Reviewer gemäß RECIST 1.1 auf Basis radiologischer Tumoruntersuchungen bewertet. Die hierzu notwendigen radiologischen Untersuchungen erfolgten in Studie KEYNOTE-177 etwa alle 9 Wochen und in Studie CA209-8HW im ersten Jahr nach Randomisierung alle 6 Wochen, im zweiten Jahr nach Randomisierung alle 8 Wochen, im dritten Jahr nach Randomisierung alle 16 Wochen und danach alle 24 Wochen. Die Untersuchungen sollten mindestens den Brustkorb, das Abdomen und das Becken umfassen. Gemäß Protokoll der Studie KEYNOTE-177 sollten die Untersuchungen bevorzugt mittels Computertomographie (CT) erfolgen, im Fall von Kontraindikationen gegen das CT mittels Magnetresonanztomografie (MRT). Vorgaben zur Verwendung von Kontrastmittel sind nicht bekannt. Gemäß Protokoll der Studie CA209-8HW sollte für den Brustkorb als bevorzugte Methode ein kontrastverstärktes CT und für alle anderen Regionen ein kontrastverstärktes CT/MRT verwendet werden (auf die Kontrastmittel sollte nur im Fall von Kontraindikationen verzichtet werden).

Das PFS wurde in beiden Studien definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Krankheitsprogression oder dem Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Die verwendeten Zensierungsregeln stimmen zwischen den Studien überein. Teilnehmende, bei denen keine Progression festgestellt wurde und die nicht verstarben, wurden am Tag ihrer letzten Tumoruntersuchung zensiert. Teilnehmende, bei denen während der Studie keine Tumoruntersuchungen durchgeführt wurden und die nicht verstarben, wurden am Tag der Randomisierung zensiert.

Teilnehmende, die eine nachfolgende Krebstherapie begannen, ohne dass bei ihnen zuvor eine Progression festgestellt wurde, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Tumoruntersuchung vor Beginn der nachfolgenden Krebstherapie zensiert.

Als maßgebliches Effektmaß zum Vergleich der Behandlungsarme wurde in beiden Studien das Hazard Ratio mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall bestimmt. In Studie KEYNOTE-177 wurde hierzu ein nicht stratifiziertes Cox-Regressionsmodell verwendet (entsprechend der nicht stratifizierten Randomisierung der Studie). In Studie CA209-8HW wurde der Präspezifizierung entsprechend ein nach Seite des Tumors (links- vs. rechtsseitig) stratifiziertes Cox-Regressionsmodell verwendet.

Für den Endpunkt PFS sind zu allen drei Datenschnitten der Studie KEYNOTE-177 Ergebnisse verfügbar. Da der Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung nicht als patientenrelevant gilt, dienen die Ergebnisse für alle drei Datenschnitte lediglich als ergänzende Information.

Aussagekraft der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich

In Anbetracht der Bewertung durch verblindete und unabhängige Reviewer anhand einheitlicher Kriterien führt das offene Studiendesign beim Endpunkt PFS nicht zu einer Einschränkung der Aussagekraft. Auch wird der Endpunkt PFS nicht durch das Crossover beeinträchtigt, da ein Crossover erst nach Auftreten einer Progression erlaubt war. Allerdings ist beim PFS aufgrund der zwischen den Studien bestehenden Unterschiede in der Erhebung des Endpunkts hinsichtlich der Zeitpunkte und Abstände der Tumoruntersuchungen sowie der spezifischen Vorgaben zu den radiologischen Bewertungen von einer verminderten Aussagekraft des indirekten Vergleichs auszugehen, da beim PFS möglicherweise Abweichungen von der Ähnlichkeitsannahme bestehen. Dennoch sieht BMS die Aussagekraft der Ergebnisse für eine ergänzende Darstellung im Kontext der übrigen Evidenz als ausreichend an. Aus den Ergebnissen des Endpunkts PFS werden keine gesonderten Nutzensaussagen abgeleitet.

Ansprechen

Operationalisierung

Das Ansprechen wurde in beiden Studien anhand der Ansprechrate bewertet, definiert als Anteil der Patient:innen, die ein bestätigtes partielles oder bestätigtes komplettes Ansprechen erreichten. Das Vorliegen eines Ansprechens wurde in beiden Studien analog zum PFS durch verblindete und unabhängige Reviewer gemäß RECIST 1.1 auf Basis der radiologischen Tumoruntersuchungen bewertet (vgl. Angaben in Abschnitt 1.4.2). In Studie CA209-8HW wurden hierbei alle Tumoruntersuchungen bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder dem Beginn einer Folgetherapie (einschließlich Crossover) berücksichtigt; es ist anzunehmen, dass in Studie KEYNOTE-177 ähnlich vorgegangen wurde. Als bestätigt gilt ein Ansprechen nach RECIST 1.1 im Allgemeinen, wenn es bei der nächsten vorgesehenen Tumoruntersuchung erneut festgestellt wird [31]. In der Studie CA209-8HW musste die Bestätigung einen Abstand von mindestens 4 Wochen zur erstmaligen Feststellung des Ansprechens aufweisen.

Ob für die Bestätigung des Ansprechens in der Studie KEYNOTE-177 ein entsprechender Mindestabstand vorgeschrieben wurde, geht aus den zugänglichen Studiendokumenten nicht hervor.

Als maßgebliches Effektmaß für den indirekten Vergleich wird das relative Risiko herangezogen. Für Studie KEYNOTE-177 wurde das relative Risiko mittels Vierfeldertafel berechnet (da die Studie keine Stratifizierungsfaktoren aufweist). Für Studie CA209-8HW wurde das relative Risiko mittels Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Seite des Tumors (links- vs. rechtsseitig) berechnet.

Für den Endpunkt Ansprechen sind zu allen drei Datenschnitten der Studie KEYNOTE-177 Ergebnisse verfügbar. Da der Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung nicht als patientenrelevant gilt, dienen die Ergebnisse für alle drei Datenschnitte lediglich als ergänzende Information.

Aussagekraft der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich

In Anbetracht der Bewertung durch verblindete und unabhängige Reviewer anhand einheitlicher Kriterien führt das offene Studiendesign beim Endpunkt Ansprechen nicht zu einer Einschränkung der Aussagekraft. Auch wird der Endpunkt Ansprechen nicht durch das Crossover beeinträchtigt, da ein Crossover erst nach Auftreten einer Progression erlaubt war und Erhebungen nach Progression nicht mehr in die Bewertung der Ansprechrate eingehen. Allerdings ist beim Ansprechen aufgrund der zwischen den Studien bestehenden Unterschieden in der Erhebung des Endpunkts hinsichtlich der Zeitpunkte und Abstände der Tumoruntersuchungen, der spezifischen Vorgaben zu den radiologischen Bewertungen sowie aufgrund von Unklarheiten in Bezug auf Details der Operationalisierung des Ansprechens in Studie KEYNOTE-177 von einer verminderten Aussagekraft des indirekten Vergleichs auszugehen, da beim Ansprechen möglicherweise Abweichungen von der Ähnlichkeitsannahme bestehen. Dennoch sieht BMS die Aussagekraft der Ergebnisse für eine ergänzende Darstellung im Kontext der übrigen Evidenz als ausreichend an. Aus den Ergebnissen des Endpunkts Ansprechen werden keine gesonderten Nutzensaussagen abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Operationalisierung

Dem internationalen Standard folgend wurden UE in beiden Studien definiert als unerwünschte medizinische Ereignisse bei Versuchspersonen bzw. Patient:innen, denen ein Arzneimittel verabreicht wurde, wobei jedoch nicht notwendigerweise ein kausaler Zusammenhang der Ereignisse mit der Therapie vorliegen musste [32]. Neben neu auftretenden Ereignissen wurden auch Verschlechterungen bestehender Zustände im zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie als UE berücksichtigt. Die Definition von SUE in beiden Studien entspricht ebenfalls internationalem Standard und umfasst alle UE, die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, zu einer anhaltenden oder erheblichen

Behinderung/Arbeitsunfähigkeit führten, eine stationäre Krankenhausaufnahme zur Folge hatten oder eine solche verlängerten, eine angeborene Anomalie bzw. einen Geburtsfehler darstellten oder aus anderen Gründen als wichtiges medizinisches Ereignis betrachtet wurden. Der Schweregrad von UE wurde in beiden Studien durch die Prüfarzt:innen anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institutes klassifiziert (Version 5,0 in Studie CA209-8HW; Version 4,03 in Studie KEYNOTE-177). Für die Kodierung der UE wurden bei den betrachteten Datenschnitten der beiden Studien unterschiedliche Versionen des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) verwendet (Version 28,0 in Studie CA209-8HW; Version 22,1 in Studie KEYNOTE-177). Etwaige Unterschiede, die sich hieraus ergeben könnten, werden als vernachlässigbar betrachtet.

Bei den Auswertungen zu UE in der Studie KEYNOTE-177 wurden alle Ereignisse mit den MedDRA-Termen „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ ausgeschlossen. Für den indirekten Vergleich wurden daher auch die Auswertungen der Studie CA209-8HW unter Ausschluss derselben Terme vorgenommen. Bei der Prüfung der Ergebnisse der Studie CA209-8HW wurden zwei weitere PTs identifiziert, die als potenziell progressionsassoziierte Ereignisse betrachtet werden könnten: „Tumorschmerzen“ (aufgetreten bei 3 Patient:innen im Nivo+Ipi-Arm und 2 Patient:innen im Chemotherapie-Arm) sowie „Tumorblutung“ (aufgetreten bei 1 Patient:in im Chemotherapie-Arm). Keines dieser UE war schwer, schwerwiegend oder führte zum Therapieabbruch. Da nicht bekannt ist, ob diese PTs auch in der Studie KEYNOTE-177 auftraten, wurde auf einen Ausschluss dieser Ereignisse in der Studie CA209-8HW verzichtet.

Ergebnisse zu Therapieabbrüchen wegen UE in Studie KEYNOTE-177 beziehen sich auf Therapieabbrüche aller Studienarzneimittel [26]. Demgegenüber wurden im Studienbericht und Dossier zu Studie CA209-8HW zum Therapieabbruch führende UE als solche UE definiert, die den Abbruch mindestens eines Wirkstoffs der Studienmedikation bedingten. Für den indirekten Vergleich wurden deshalb für Studie CA209-8HW vom Studienbericht abweichende Auswertungen zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE vorgenommen, die sich auf den Abbruch aller Wirkstoffe beziehen. Hierzu wurde anstelle der Dokumentation der UE (Angabe zur ergriffenen Maßnahme in Bezug auf die Studienmedikation für jedes UE) die Dokumentation der Therapieabbrüche (Angabe zum Abbruchsgrund für jede Patient:in) genutzt. Wenngleich Unsicherheit verbleibt, ob dieses Vorgehen im Detail mit Studie KEYNOTE-177 übereinstimmt, geht BMS von einer hinreichenden Annäherung der Operationalisierung aus.

In den Auswertungen der UE in Studie KEYNOTE-177 wurden alle UE im Zeitraum ab der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation berücksichtigt. Bei SUE wurde abweichend hiervon der Zeitraum ab der ersten Dosis bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zugrunde gelegt. Für den indirekten Vergleich wurden deshalb Auswertungen der UE in Studie CA209-8HW unter Berücksichtigung derselben Zeiträume durchgeführt.

Da in beiden Studien zwischen den Behandlungsarmen eine unterschiedliche Behandlungsdauer vorliegt (vgl. Abschnitt 1.1), wird eine Auswertung auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis als angemessen betrachtet. Entsprechende Ereigniszeitanalysen für Studie KEYNOTE-177 sind lediglich für den Datenschnitt der zweiten Interimsanalyse verfügbar, der im Dossier zur frühen Nutzenbewertung dargestellt wurde [23]. In Hinblick auf die Bewertung der UE umfasst dieser Datenschnitt bereits einen hinreichenden Beobachtungszeitraum (97 % der Patient:innen hatten die Therapie hier bereits beendet). Die Zeit bis zum Auftreten eines bestimmten UE wurde in den Analysen als die Zeit von der ersten Dosis bis zum ersten Auftreten des jeweiligen UE definiert. Bei Therapieabbrüchen wegen UE wurde laut Angabe im Dossier abweichend hiervon die Zeit von der ersten Dosis bis zum Therapieabbruch betrachtet. Patient:innen, die kein UE der interessierenden Art aufwiesen, wurden im Allgemeinen 30 Tage und bei SUE 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zensiert; darüber hinaus erfolgte eine Zensierung zu Beginn des Crossovers, bei Beginn einer Second-Course-Phase Pembrolizumab (d. h. bei einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Pembrolizumab im Fall einer Progression nach vorherigem Absetzen der Therapie aufgrund eines kompletten Ansprechens), zum Zeitpunkt des letzten Kontakts bzw. zum Todeszeitpunkt oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts, je nachdem, was zuerst eintrat. Als maßgebliches Effektmaß zum Vergleich der Behandlungsarme wurde das Hazard Ratio mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall basierend auf einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet.

Für den indirekten Vergleich wurden für Studie CA209-8HW ebenfalls entsprechende Auswertungen durchgeführt (wobei der Beginn einer Second-Course-Phase als Zensierungsgrund in Studie CA209-8HW entfällt, da im Nivo+Ipi-Arm im Fall einer Progression nach Absetzen der Therapie die Möglichkeit einer erneuten Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab innerhalb der Studie nicht vorgesehen war). Bei der Auswertung der Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE wurden Patient:innen mit einem Therapieabbruch, der nicht aufgrund von UE erfolgte, in Studie CA209-8HW spätestens zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs zensiert (im Modul 4 des betreffenden Nutzendossiers zu Pembrolizumab wird der genaue Zensierungszeitpunkt für diese Fälle nicht beschrieben). Analog zum OS und PFS wurde in Studie CA209-8HW ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell verwendet.

Ereigniszeitanalysen auf MedDRA SOC- und PT-Ebene liegen für Studie KEYNOTE-177 nur für UE vor, die bei mindestens 10 % der Patient:innen oder 10 Patient:innen eines Arms auftraten, bzw. für schwere UE und SUE, die bei mindestens 5 % der Patient:innen oder 10 Patient:innen eines Arms auftraten. Analog hierzu wurden auch für Studie CA209-8HW nur UE bzw. schwere UE und SUE mit entsprechenden Häufigkeiten ausgewertet. Im indirekten Vergleich werden UE auf SOC- und PT-Ebene berücksichtigt, für die Ereigniszeitanalysen für beide Studien vorliegen.

Bei den Auswertungen wurden in beiden Studien nur die randomisierten Patient:innen berücksichtigt, die tatsächlich eine Therapie mit der Studienmedikation begannen.

Aussagekraft der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich

Für schwere UE und SUE ist aufgrund der objektiven Kriterien zur Bestimmung solcher Ereignisse nicht durch von einer Beeinträchtigung der Aussagekraft durch das offene Studiendesign auszugehen. Allenfalls bei nicht schweren und nicht schwerwiegenden UE kann ein Einfluss der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu berücksichtigen, dass in beiden Studien zwischen den Behandlungsarmen Unterschiede im Anteil der in der Auswertungspopulation berücksichtigten Patient:innen vorliegen (Patient:innen, die eine Therapie mit der Studienmedikation begannen). Dieser Unterschied war in Studie CA209-8HW etwas deutlicher ausgeprägt als in Studie KEYNOTE-177. Darüber hinaus ist zu beachten, dass UE nur bis 30 Tage bzw. 90 Tage nach der letzten Dosis berücksichtigt wurden und im Rahmen der Ereigniszeitanalysen Zensierungen aus potenziell informativen Gründen vorliegen könnten.

Aufgrund der potenziell informativen Zensierung ergibt sich zwar eine geringfügige Einschränkung der Aussagekraft; es liegt jedoch keine relevante Abweichung von der Ähnlichkeitsannahme vor, so dass die Voraussetzungen für die Durchführung des indirekten Vergleichs weiterhin als hinreichend erfüllt betrachtet werden. Trotz der Einschränkungen durch die potenziell informative Zensierung geht BMS beim vorliegenden Endpunkt – zumindest bei schweren und schwerwiegenden UE – von einer hinreichenden Aussagekraft für die Nutzenbewertung aus. Aus Sicht von BMS sind auf Basis der Ergebnisse des indirekten Vergleichs weiterhin Aussagen auf der Stufe eines Anhaltspunkts vertretbar.

Untersuchte Subgruppen

Für das OS als zentralen Endpunkt wurden zusätzlich Subgruppenanalysen durchgeführt.

Für den Datenschnitt der finalen OS-Analyse der Studie KEYNOTE-177 liegen Subgruppenanalysen zum OS für folgende Subgruppenmerkmale vor:

- Alter (≤ 70 Jahre vs. > 70 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)
- Region (Asien vs. Westeuropa/Nordamerika vs. Rest der Welt)
- Lokalisation des Primärtumors (linksseitig vs. rechtsseitig)
- Diagnosestadium (Erstdiagnose im Stadium IV vs. Erstdiagnose in früherem Stadium)
- BRAF-Mutationsstatus (BRAF-Wildtyp vs. BRAF-Mutation)
- KRAS/NRAS-Mutationsstatus (KRAS- und NRAS-Wildtyp vs. KRAS- oder NRAS-Mutation)

Für den indirekten Vergleich wurden für Studie CA209-8HW Subgruppenanalysen zum Endpunkt OS auf Basis derselben Subgruppendefinitionen durchgeführt [33]. In Bezug auf den BRAF-Mutationsstatus ist zu berücksichtigen, dass in der Subgruppe „BRAF-Mutation“ in Studie KEYNOTE-177 ausschließlich BRAF-Mutationen vom Typ V600E einbezogen wurden, während eine entsprechende Eingrenzung des BRAF-Mutationstyps in Studie CA209-8HW nicht möglich war. Da es sich beim Typ V600E um die häufigste Ausprägung handelt, wurde dieser Umstand bei den Subgruppenanalysen vernachlässigt. Des Weiteren ist zu beachten, dass bei den Subgruppenanalysen nach BRAF-Mutationsstatus und KRAS/NRAS-Mutationsstatus ein relevanter Anteil der Patient:innen in keiner der betrachteten Subgruppen enthalten ist (vgl. auch Angaben zu Baseline-Charakteristika in Tabelle 2).

Für die Studie KEYNOTE-177 liegen neben den Subgruppenergebnissen aus der finalen OS-Analyse auch Subgruppenergebnisse aus der OS-Analyse zu Studienende vor, die im Rahmen des indirekten Vergleichs als ergänzende Subgruppenanalysen berücksichtigt wurden. Diese ergänzenden Subgruppenanalysen umfassen zusätzlich Ergebnisse zum Subgruppenmerkmal Lokalisation der Metastasen (Lunge/Leber vs. andere Lokalisation).

Statistische Methodik

Der indirekte Vergleich wurde gemäß der Methodik von Bucher durchgeführt [1]. Als Effektmaß wurde für die Ereigniszeitanalysen das Hazard Ratio (HR) und für das Ansprechen als dichotomer Endpunkt das relative Risiko (RR) verwendet. Die Varianzen der Effektschätzer (auf der Logarithmus-Skala) wurden aus den Konfidenzintervallen (KI) ermittelt. Hierbei wurden entsprechend der jeweils geplanten Auswertung der Studien stratifizierte Effektschätzer aus Studie CA209-8HW und nicht stratifizierte Effektschätzer aus Studie KEYNOTE-177 zugrunde gelegt. Die HRs zu Studie KEYNOTE-177 entstammen den publizierten Ergebnissen der Studie, während das RR zum Endpunkt Ansprechen durch eigene Berechnung mittels Vierfeldertafel bestimmt wurde. Für die Ergebnisse der Einzelstudien werden im Ergebnisteil keine p-Werte ausgewiesen, da teilweise keine p-Werte oder nur einseitige p-Werte berichtet wurden (Aussagen zur statistischen Signifikanz wurden aus den 95 %-KI abgeleitet). Für die Effektschätzer des indirekten Vergleichs wird jeweils zusätzlich zum 95 %-KI auch ein entsprechender zweiseitiger Wald-p-Wert ausgewiesen.

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden beim OS und PFS die Kaplan-Meier-Kurven aus den beiden Studien jeweils gemeinsam in einer Abbildung dargestellt. Zur Erstellung der jeweiligen Abbildungen wurden die patientenindividuellen Ereigniszeitdaten der Studie KEYNOTE-177 aus den publizierten Darstellungen der jeweiligen Kaplan-Meier-Kurven mithilfe des Guyot-Algorithmus rekonstruiert [34-36]. Die rekonstruierten patientenindividuellen Daten wurden lediglich für die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven herangezogen. Alle berechneten Effektschätzer zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Pembrolizumab basieren dagegen auf der Methodik von Bucher (wie vorangehend beschrieben).

Für den Endpunkt OS wurde der indirekte Vergleich auch separat pro Subgruppe durchgeführt (vgl. Abschnitt 1.5 zu den untersuchten Subgruppen). Ergebnisse für Subgruppen wurden gemäß dem präspezifizierten Vorgehen auch für Studie CA209-8HW ohne Stratifizierung berechnet. Um zu untersuchen, ob im Behandlungseffekt von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Pembrolizumab Unterschiede zwischen Subgruppen vorliegen, wurde die Heterogenität jeweils mittels Cochrans Q-Test geprüft.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Zusammenfassung der Ergebnisse

Sowohl in Studie CA209-8HW als auch in Studie KEYNOTE-177 zeigte sich die untersuchte Immuntherapie (Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab) der Chemotherapie bei der Behandlung von 1L-Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom insgesamt deutlich überlegen. Alle nachfolgenden Angaben zu den Ergebnissen in Studie CA209-8HW beziehen sich grundsätzlich auf das Stratum der 1L-Patient:innen.

Beim OS ist im indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Chemotherapie ein signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab festzustellen. In Studie CA209-8HW zeigte sich im Nivo+Ipi-Arm gegenüber dem Chemotherapie-Arm der Studie ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil (HR [95 %-KI] = 0,44 [0,30; 0,65]). In Studie KEYNOTE-177 zeigte sich im Pembrolizumab-Arm gegenüber dem Chemotherapie-Arm der Studie ein nahezu statistisch signifikanter Überlebensvorteil (HR [95 %-KI] = 0,74 [0,53; 1,03]) (bei der nachfolgenden Analyse zu Studienende konnte schließlich ein signifikantes Ergebnis gezeigt werden).

Im indirekten Vergleich unter Verwendung der Chemotherapie als Brückenkomparator ergibt sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Pembrolizumab. Die Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab war im Vergleich zu Pembrolizumab mit einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um etwa 40 % verbunden (HR [95 %-KI] = 0,59 [0,36; 0,99]; $p = 0,0456$). Neben der primär betrachteten finalen OS-Analyse der Studie KEYNOTE-177 bestätigen auch die anderen beiden Datenschnitte der Studie diese Ergebnisse. Des Weiteren stützt der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven zum OS aus den beiden Studien die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs zusätzlich. Die geringere Mortalität unter Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pembrolizumab spiegelt sich in einer klaren Trennung der jeweiligen Kurven. Die Chemotherapie-Arme weisen in ihren Kaplan-Meier-Kurven zudem einen nahezu identischen Verlauf auf – dies unterstreicht die Eignung der Chemotherapie als Brückenkomparator.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zum Gesamtüberleben sind über alle betrachteten Subgruppen hinweg (Alter, Geschlecht, ECOG-Performance-Status, Region, Lokalisation des Primärtumors, Diagnosestadium, BRAF-Mutationsstatus, KRAS/NRAS-Mutationsstatus) weitgehend konsistent. Es wurden hinsichtlich des Überlebensvorteils für Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Pembrolizumab keine Hinweise auf Effektmodifikationen beobachtet.

Darüber hinaus werden die positiven Ergebnisse zum Gesamtüberleben auch durch entsprechende Vorteile bei den Endpunkten PFS und Ansprechen bestärkt. So zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich unter Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Pembrolizumab sowohl eine signifikante Verbesserung des PFS (HR [95 %-KI] = 0,51 [0,32; 0,80]; p = 0,0036) als auch eine signifikant höhere Chance ein Ansprechen zu erreichen (RR [95 %-KI] = 1,81 [1,16; 2,82]; p = 0,0089).

Bei den Gesamtraten der UE ergaben im indirekten Vergleich keine Unterschiede zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab. Innerhalb der beiden Einzelstudien zeigte in Bezug auf die Gesamtrate zu jeglichen UE, schweren UE und SUE jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der untersuchten Immuntherapie (Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab) gegenüber der Chemotherapie. Im indirekten Vergleich war das Risiko für jegliche UE, schwere UE und SUE dagegen unter Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab nahezu deckungsgleich. Bei der Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE wurde weder in den Einzelstudien (gegenüber der Chemotherapie) noch im indirekten Vergleich zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab ein Unterschied festgestellt.

Des Weiteren zeigte sich auch bei den spezifischen UE auf Ebene der SOC und PT insgesamt ein ausgeglichenes Bild zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab. Lediglich bei drei spezifischen UE ergaben sich im indirekten Vergleich signifikante Unterschiede – in allen drei Fällen zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab. Im Gesamtbild werden diese Unterschiede als vernachlässigbar betrachtet.

In der Gesamtschau ist im indirekten Vergleich über den Brückenkompator Chemotherapie ein signifikanter Überlebensvorteil von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Pembrolizumab festzustellen, dem keinerlei negative Effekte gegenüberstehen.

Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt OS aus den beiden Einzelstudien sowie aus dem indirekten Vergleich (unter Berücksichtigung aller drei Datenschnitte der Studie KEYNOTE-177).

CA209-8HW (1L-Stratum)

In der Studie CA209-8HW zeigte sich im Nivo+Ipi-Arm eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber dem Chemotherapie-Arm der Studie (HR [95 %-KI] = 0,44 [0,30; 0,65]). Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts war das mediane Gesamtüberleben im Nivo+Ipi-Arm noch nicht erreicht (95 %-KI = [N.A.; N.A.]); im Chemotherapie-Arm betrug es 44,3 Monate (95 %-KI = [26,3; N.A.]). Der Anteil verstorbener Patient:innen lag bei 26,7 % im Nivo+Ipi-Arm und bei 49,5 % im Chemotherapie-Arm.

KEYNOTE-177

In der Studie KEYNOTE-177 wurde sowohl bei der zweiten Interimsanalyse als auch bei der finalen OS-Auswertung im Pembrolizumab-Arm eine numerische Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber dem Chemotherapie-Arm beobachtet (HR [95 %-KI] = 0,77 [0,54; 1,09] bzw. 0,74 [0,53; 1,03]). Gemäß der Analyse zu Studienende kann die Verbesserung als statistisch signifikant eingestuft werden (HR [95 %-KI] = 0,73 [0,53; 0,99]).

Aufgrund der mit Studie CA209-8HW vergleichbaren Nachbeobachtungsdauer werden für den indirekten Vergleich die Ergebnisse der finalen OS-Analyse der Studie KEYNOTE-177 als maßgeblich betrachtet. Bis zum Zeitpunkt des entsprechenden Datenschnitts war das mediane Gesamtüberleben im Pembrolizumab-Arm noch nicht erreicht (95 %-KI = [49,2; N.A.]); im Chemotherapie-Arm betrug es 36,7 Monate (95 %-KI = [27,6; N.A.]). Der Anteil verstorbener Patient:innen lag bei 40,5 % im Pembrolizumab-Arm und bei 50,6 % im Chemotherapie-Arm.

Adjustierter indirekter Vergleich

Im indirekten Vergleich unter Verwendung der Chemotherapie als Brückenkomparator ist ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Pembrolizumab festzustellen (HR [95 %-KI] = 0,59 [0,36; 0,99]; $p = 0,0456$). Grundlage dieser Auswertung ist die finale OS-Analyse der Studie KEYNOTE-177. Auch die Auswertungen unter Verwendung der anderen beiden Datenschnitte bestätigen diesen Vorteil (HR [95 %-KI] = 0,57 [0,34; 0,96]; $p = 0,0357$ bzw. HR [95 %-KI] = 0,60 [0,37; 0,99]; $p = 0,0459$). Über alle drei Datenschnitte der Studie KEYNOTE-177 hinweg war die Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab im indirekten Vergleich mit einer geschätzten Reduktion des Mortalitätsrisikos um mindestens 40 % gegenüber Pembrolizumab verbunden.

Abbildung 3 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für alle vier Behandlungsarme im Zeitverlauf. Die deutliche Trennung zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab stützt die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs. Der nahezu identische Verlauf der beiden Chemotherapie-Arme unterstreicht zusätzlich die Eignung der Chemotherapie als Brückenkomparator. Die Abbildung basiert auf der finalen OS-Analyse der Studie

KEYNOTE-177. Abbildungen auf Basis der zweiten Interimsanalyse sowie der Analyse zu Studienende finden sich in Anhang B; diese zeigen ein vergleichbares Bild.

Tabelle 7: Adjustierter indirekter Vergleich zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab – Ergebnisse zum Endpunkt OS

Endpunkt Studie/Vergleich	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich HR [95 %-KI] p-Wert
	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	
Gesamtüberleben (OS)							
CA209-8HW (1L-Stratum)^a Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie	202	54 (26,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	101	50 (49,5)	44,3 [26,3; N.A.]	0,44 [0,30; 0,65]
KEYNOTE-177^a							
• <u>KEYNOTE-177 - Zweite Interimsanalyse</u> Pembrolizumab vs. Chemotherapie	153	56 (36,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	154	69 (44,8)	34,8 [26,3; N.A.]	0,77 [0,54; 1,09]
• <u>KEYNOTE-177 - Finale OS-Analyse</u> Pembrolizumab vs. Chemotherapie	153	62 (40,5)	N.A. [49,2; N.A.]	154	78 (50,6)	36,7 [27,6; N.A.]	0,74 [0,53; 1,03]
• <u>KEYNOTE-177 - Studienende</u> Pembrolizumab vs. Chemotherapie	153	72 (47,1)	77,5 [49,2; N.A.]	154	90 (58,4)	36,7 [27,6; 65,3]	0,73 [0,53; 0,99]
Adjustierter indirekter Vergleich^b							
• <u>KEYNOTE-177 - Zweite Interimsanalyse</u> Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							0,57 [0,34; 0,96] p = 0,0357
• <u>KEYNOTE-177 - Finale OS-Analyse</u> Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							0,59 [0,36; 0,99] p = 0,0456
• <u>KEYNOTE-177 - Studienende</u> Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							0,60 [0,37; 0,99] p = 0,0459
Quellen: Datenschnitt 30.04.2025 der Studie CA209-8HW; Modul 4 B des Nutzendossiers zu Pembrolizumab im Anwendungsgebiet Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie [23]; KEYNOTE-177 Studienpublikation zur zweiten Interimsanalyse [29]; KEYNOTE-177 Studienpublikation zur finalen OS-Analyse [27]; KEYNOTE-177 Studienpublikation der 5-Jahres-Follow-up-Daten [28].							
a: Die dargestellte Population aus Studie CA209-8HW umfasst alle Teilnehmenden aus dem Randomisierungsstratum ohne vorherige Therapien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (gemäß Angabe im IRT). Die dargestellte Population der Studie KEYNOTE-177 umfasst alle randomisierten Teilnehmenden (in die Studie wurden ausschließlich 1L-Patient:innen eingeschlossen).							
b: Indirekter Vergleich nach Bucher [1]							

Endpunkt Studie/Vergleich	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
1L: Erstlinie; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology (zur Randomisierung verwendetes System); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N.A.: Nicht verfügbar (Median nicht erreicht)							

Abbildung basierend auf Rekonstruktion der Überlebenszeitdaten aus den Kaplan-Meier-Kurven der KEYNOTE-177 (finale OS-Analyse) nach Methode von Guyot.

Abbildung 3: Gemeinsame Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt OS aus den Studien CA209-8HW (1L-Stratum) und KEYNOTE-177 (finale OS-Analyse)

Subgruppenergebnisse

Tabelle 8 zeigt die Subgruppenergebnisse zum Endpunkt OS. Ein zusammenfassender Forest Plot der Subgruppenergebnisse findet sich in Abbildung 4.

In Bezug auf den Überlebensvorteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Pembrolizumab wurden keine Hinweise auf Effektmodifikationen beobachtet. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind über alle Subgruppen hinweg hinreichend konsistent. Lediglich in der Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich für die Subgruppe „Asien“ ein numerisch gegenläufiges Ergebnis. Aufgrund der geringen Größe dieser Subgruppe in beiden Studien ist dieses Ergebnis jedoch mit hoher Unsicherheit behaftet. Eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region ist nicht anzunehmen.

Die im vorliegenden Abschnitt dargestellten Ergebnisse der Studie KEYNOTE-177 basieren auf der finalen OS-Analyse. Zusätzliche Subgruppenanalysen auf Basis der Auswertung zu Studienende sind im Anhang B enthalten. Auch diese zeigen keine Hinweise auf Effektmodifikationen im indirekten Vergleich.

Tabelle 8: Adjustierter indirekter Vergleich zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab – Subgruppenergebnisse zum Endpunkt OS (basierend auf der finalen OS-Analyse der Studie KEYNOTE-177)

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben							
<i>Subgruppenanalyse nach Alter</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^a							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• ≤ 70 Jahre	149	36 (24,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	67	67 (52,2)	33,9 [19,7; N.A.]	0,37 [0,23; 0,59]
• > 70 Jahre	53	18 (34,0)	N.A. [52,2; N.A.]	34	34 (44,1)	50,3 [14,8; N.A.]	0,65 [0,32; 1,30]
KEYNOTE-177^a – finale OS-Analyse							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• ≤ 70 Jahre	105	36 (34,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	112	53 (47,3)	N.A. [30,6; N.A.]	0,66 [0,43; 1,00]
• > 70 Jahre	48	26 (54,2)	38,0 [12,5; N.A.]	42	25 (59,5)	22,0 [9,1; N.A.]	0,86 [0,50; 1,50]
Adjustierter indirekter Vergleich^b							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• ≤ 70 Jahre							0,56 [0,30; 1,06] p = 0,0729
• > 70 Jahre							0,76 [0,31; 1,84] p = 0,5378
							<i>Heterogenität:^c</i> p = 0,5919

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben							
<i>Subgruppenanalyse nach Geschlecht</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^a							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• Männlich	95	26 (27,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	45	23 (51,1)	45,5 [27,4; N.A.]	0,49 [0,28; 0,86]
• Weiblich	107	28 (26,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	56	27 (48,2)	35,1 [16,3; N.A.]	0,41 [0,24; 0,70]
KEYNOTE-177^a – finale OS-Analyse							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• Männlich	71	26 (36,6)	N.A. [44,4; N.A.]	82	44 (53,7)	31,4 [23,5; N.A.]	0,61 [0,38; 0,99]
• Weiblich	82	36 (43,9)	N.A. [29,8; N.A.]	72	34 (47,2)	45,2 [21,0; N.A.]	0,88 [0,55; 1,41]
Adjustierter indirekter Vergleich^b							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• Männlich							0,80 [0,38; 1,68] p = 0,5605
• Weiblich							0,47 [0,23; 0,95] p = 0,0357
							<i>Heterogenität:^c</i> <i>p = 0,2979</i>

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben							
<i>Subgruppenanalyse nach ECOG-Performance-Status</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^a							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• ECOG 0	111	23 (20,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	52	21 (40,4)	N.A. [33,9; N.A.]	0,49 [0,27; 0,89]
• ECOG 1	91	31 (34,1)	N.A. [55,2; N.A.]	49	29 (59,2)	24,9 [7,8; 45,6]	0,39 [0,23; 0,65]
KEYNOTE-177^a – finale OS-Analyse							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• ECOG 0	75	23 (30,7)	N.A. [49,2; N.A.]	84	36 (42,9)	N.A. [31,1; N.A.]	0,62 [0,37; 1,05]
• ECOG 1	78	39 (50,0)	44,4 [17,8; N.A.]	70	42 (60,0)	30,6 [14,7; 45,2]	0,80 [0,52; 1,24]
Adjustierter indirekter Vergleich^b							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• ECOG 0							0,79 [0,36; 1,75] p = 0,5605
• ECOG 1							0,49 [0,25; 0,96] p = 0,0376
							<i>Heterogenität:^c</i> <i>p = 0,3636</i>

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben							
<i>Subgruppenanalyse nach Region</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^a							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• Asien	19	4 (21,1)	N.A. [42,0; N.A.]	11	3 (27,3)	N.A. [16,7; N.A.]	0,83 [0,18; 3,72]
• Westeuropa/Nordamerika	115	31 (27,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	63	31 (49,2)	45,5 [24,9; N.A.]	0,45 [0,27; 0,75]
• Rest der Welt	68	19 (27,9)	N.A. [55,2; N.A.]	27	16 (59,3)	24,9 [10,5; N.A.]	0,35 [0,18; 0,68]
KEYNOTE-177^a – finale OS-Analyse							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• Asien	22	8 (36,4)	N.A. [13,8; N.A.]	26	14 (53,8)	30,0 [14,7; N.A.]	0,65 [0,27; 1,55]
• Westeuropa/Nordamerika	109	44 (40,4)	N.A. [44,4; N.A.]	113	55 (48,7)	45,2 [30,6; N.A.]	0,78 [0,52; 1,16]
• Rest der Welt	22	10 (45,5)	49,2 [9,1; N.A.]	15	9 (60,0)	16,1 [6,6; N.A.]	0,65 [0,26; 1,62]
Adjustierter indirekter Vergleich^b							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• Asien							1,28 [0,22; 7,34] p = 0,7840
• Westeuropa/Nordamerika							0,58 [0,30; 1,10] p = 0,0970
• Rest der Welt							0,54 [0,17; 1,67] p = 0,2832
							<i>Heterogenität:^c</i> <i>p = 0,6836</i>

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben							
<i>Subgruppenanalyse nach Lokalisation des Primärtumors</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^a							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• Linksseitig	63	24 (38,1)	N.A. [52,2; N.A.]	33	18 (54,5)	32,5 [10,5; N.A.]	0,60 [0,32; 1,10]
• Rechtsseitig	139	30 (21,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	68	32 (47,1)	45,5 [27,4; N.A.]	0,37 [0,23; 0,61]
KEYNOTE-177^a – finale OS-Analyse							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• Linksseitig	46	19 (41,3)	N.A. [32,4; N.A.]	42	20 (47,6)	45,2 [20,3; N.A.]	0,80 [0,42; 1,49]
• Rechtsseitig	102	40 (39,2)	N.A. [49,2; N.A.]	107	54 (50,5)	37,9 [26,3; N.A.]	0,72 [0,48; 1,09]
Adjustierter indirekter Vergleich^b							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• Linksseitig							0,75 [0,31; 1,82] p = 0,5237
• Rechtsseitig							0,51 [0,27; 0,97] p = 0,0406
							<i>Heterogenität:</i> ^c p = 0,4966

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben							
<i>Subgruppenanalyse nach Diagnosestadium</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^a							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• Erstdiagnose im Stadium IV	85	20 (23,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	50	22 (44,0)	50,3 [32,5; N.A.]	0,45 [0,25; 0,83]
• Erstdiagnose in früherem Stadium	116	33 (28,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	51	28 (54,9)	26,3 [14,8; N.A.]	0,41 [0,25; 0,68]
KEYNOTE-177^a – finale OS-Analyse							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• Erstdiagnose im Stadium IV	73	32 (43,8)	N.A. [22,1; N.A.]	80	45 (56,3)	33,0 [16,6; N.A.]	0,75 [0,48; 1,19]
• Erstdiagnose in früherem Stadium	80	30 (37,5)	N.A. [44,4; N.A.]	74	33 (44,6)	N.A. [27,6; N.A.]	0,75 [0,46; 1,23]
Adjustierter indirekter Vergleich^b							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• Erstdiagnose im Stadium IV							0,60 [0,28; 1,27] p = 0,1833
• Erstdiagnose in früherem Stadium							0,55 [0,27; 1,10] p = 0,0916
							<i>Heterogenität:^c</i> <i>p = 0,8592</i>

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben							
<i>Subgruppenanalyse nach BRAF-Mutationsstatus</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^a							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• BRAF-Wildtyp	83	22 (26,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	46	22 (47,8)	50,3 [16,7; N.A.]	0,42 [0,23; 0,76]
• BRAF-Mutation ^d	60	17 (28,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	27	11 (40,7)	N.A. [24,9; N.A.]	0,64 [0,30; 1,38]
KEYNOTE-177^a – finale OS-Analyse							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• BRAF-Wildtyp	43	14 (32,6)	N.A. [44,4; N.A.]	38	18 (47,4)	N.A. [16,6; N.A.]	0,55 [0,27; 1,10]
• BRAF-Mutation ^d	35	12 (34,3)	N.A. [26,4; N.A.]	46	20 (43,5)	45,2 [21,0; N.A.]	0,72 [0,35; 1,47]
Adjustierter indirekter Vergleich^b							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• BRAF-Wildtyp							0,76 [0,30; 1,92] p = 0,5666
• BRAF-Mutation ^d							0,89 [0,31; 2,53] p = 0,8256
							<i>Heterogenität:^c</i> p = 0,8311

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben							
<i>Subgruppenanalyse nach KRAS/NRAS-Mutationsstatus</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^a							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• KRAS- und NRAS-Wildtyp	97	25 (25,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	50	22 (44,0)	50,3 [24,9; N.A.]	0,49 [0,28; 0,87]
• KRAS- oder NRAS-Mutation	50	15 (30,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	26	15 (57,7)	33,9 [9,3; N.A.]	0,42 [0,21; 0,87]
KEYNOTE-177^a – finale OS-Analyse							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• KRAS- und NRAS-Wildtyp	43	14 (32,6)	N.A. [44,4; N.A.]	38	18 (47,4)	N.A. [16,6; N.A.]	0,55 [0,27; 1,10]
• KRAS- oder NRAS-Mutation	33	16 (48,5)	N.A. [13,5; N.A.]	41	22 (53,7)	34,5 [22,0; N.A.]	0,92 [0,48; 1,75]
Adjustierter indirekter Vergleich^b							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• KRAS- und NRAS-Wildtyp							0,89 [0,36; 2,20] p = 0,8019
• KRAS- oder NRAS-Mutation							0,46 [0,17; 1,19] p = 0,1098
							<i>Heterogenität:^c</i> <i>p = 0,3202</i>
Quellen: Datenschnitt 30.04.2025 der Studie CA209-8HW; KEYNOTE-177 Studienpublikation zur finalen OS-Analyse [27]							
a: Die dargestellte Population der 1L-Patient:innen aus Studie CA209-8HW umfasst alle Teilnehmenden aus dem Randomisierungsstratum ohne vorherige Therapien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (gemäß Angabe im IRT). Die dargestellte Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE-177 umfasst alle randomisierten Teilnehmenden (in die Studie wurden ausschließlich 1L-Patient:innen eingeschlossen).							
b: Indirekter Vergleich nach Bucher [1]							
c: Q-Test zum Vergleich der HR für Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab zwischen den Subgruppen.							
d: Die Subgruppe „BRAF-Mutation“ umfasst in Studie KEYNOTE-177 ausschließlich Mutationen vom Typ V600E, während in Studie CA209-8HW auch BRAF-Mutationen anderer Typen umfasst sein können.							
1L: Erstlinie; BRAF: v-Raf murines Sarkoma virales Onkogen Homolog B1; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology (zur Randomisierung verwendetes System); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N.A.: Nicht verfügbar (Median nicht erreicht); KRAS: Kirsten rat sarcome Proto-Onkogen Homolog; MSI-H: Hohe Mikrosatelliteninstabilität; NRAS: Neuroblastoma RAS Viral (V-Ras) Oncogene Homolog							

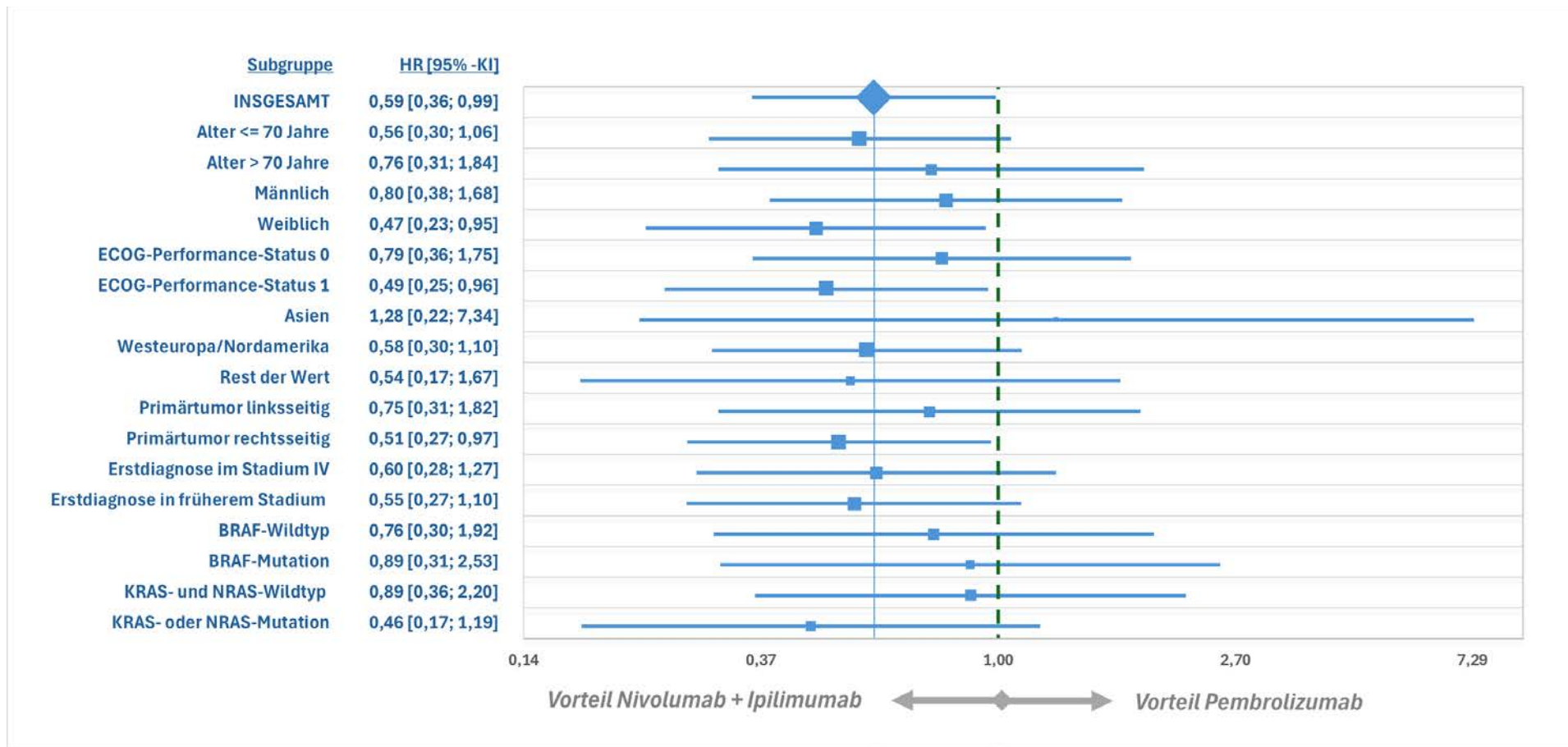


Abbildung 4: Adjustierter indirekter Vergleich zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab – Forest Plot der Subgruppenergebnisse zum Endpunkt OS (basierend auf der finalen OS-Analyse der Studie KEYNOTE-177)

3.2 Progressionsfreies Überleben (PFS)

Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt PFS aus den beiden Einzelstudien sowie aus dem indirekten Vergleich (unter Berücksichtigung aller drei Datenschnitte der Studie KEYNOTE-177).

CA209-8HW (1L-Stratum)

In der Studie CA209-8HW zeigte sich im Nivo+Ipi-Arm eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS gegenüber dem Chemotherapie-Arm der Studie (HR [95 %-KI] = 0,30 [0,21; 0,43]). Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts war das mediane PFS im Nivo+Ipi-Arm noch nicht erreicht (95 %-KI = [44,0; N.A.]); im Chemotherapie-Arm betrug es 6,0 Monate (95 %-KI = [4,7; 9,0]).

KEYNOTE-177

In der Studie KEYNOTE-177 ergab sich im Pembrolizumab-Arm bei allen drei Datenschnitten eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS gegenüber dem Chemotherapie-Arm der Studie (HR [95 %-KI] = 0,60 [0,45; 0,80] bzw. 0,59 [0,45; 0,79] bzw. 0,60 [0,45; 0,79]). Beim Datenschnitt der finalen OS-Analyse betrug das mediane PFS im Pembrolizumab-Arm 16,5 Monate ([95 %-KI] = [5,4; 38,1]) und im Chemotherapie-Arm der Studie 8,2 Monate ([95 %-KI] = [6,1; 10,2]). Bei den anderen beiden Datenschnitten waren die Medianwerte nahezu identisch.

Adjustierter indirekter Vergleich

Im indirekten Vergleich unter Verwendung der Chemotherapie als Brückenkompator ist beim PFS ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Pembrolizumab festzustellen (HR [95 %-KI] = 0,51 [0,32; 0,80]; $p = 0,0036$). Grundlage dieser Auswertung ist die finale OS-Analyse der Studie KEYNOTE-177. Auch die Auswertungen unter Verwendung der anderen beiden Datenschnitte bestätigen diesen Vorteil (HR [95 %-KI] = 0,50 [0,32; 0,79]; $p = 0,0031$ bzw. 0,50 [0,32; 0,79]; $p = 0,0029$). Die Ergebnisse zum PFS stützen somit den signifikanten Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Pembrolizumab beim Endpunkt OS.

Für den Datenschnitt der finalen OS-Analyse der Studie KEYNOTE-177 wurden keine Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS publiziert. Abbildung 5 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für alle vier Behandlungsarme gemäß der zweiten Interimsanalyse der Studie KEYNOTE-177. Ergänzend ist in Anhang B eine Abbildung auf Basis der Analyse zu Studienende der KEYNOTE-177 enthalten. In beiden Darstellungen zeigt sich eine deutliche Trennung der Kurven zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab sowie ein weitgehend vergleichbarer Verlauf der beiden Chemotherapie-Arme.

Tabelle 9: Adjustierter indirekter Vergleich zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab – Ergebnisse zum Endpunkt PFS

Endpunkt Studie	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich HR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	
Progressionsfreies Überleben (PFS)							
CA209-8HW (1L-Stratum)^a Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie	202	78 (38,6)	N.A. [44,0; N.A.]	101	64 (63,4)	6,0 [4,7; 9,0]	0,30 [0,21; 0,43]
KEYNOTE-177^a							
• <u>KEYNOTE-177 - Zweite Interimsanalyse</u> Pembrolizumab vs. Chemotherapie	153	82 (53,6)	16,5 [5,4; 32,4]	154	113 (73,4)	8,2 [6,1; 10,2]	0,60 [0,45; 0,80]
• <u>KEYNOTE-177 - Finale OS-Analyse</u> Pembrolizumab vs. Chemotherapie	153	k. A.	16,5 [5,4; 38,1]	154	k. A.	8,2 [6,1; 10,2]	0,59 [0,45; 0,79]
• <u>KEYNOTE-177 - Studienende</u> Pembrolizumab vs. Chemotherapie	153	94 (61,4)	16,5 [5,4; 38,1]	154	122 (79,2)	8,2 [6,2; 10,3]	0,60 [0,45; 0,79]
Adjustierter indirekter Vergleich^b							
• <u>KEYNOTE-177 - Zweite Interimsanalyse</u> Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							0,50 [0,32; 0,79] p = 0,0031
• <u>KEYNOTE-177 - Finale OS-Analyse</u> Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							0,51 [0,32; 0,80] p = 0,0036
• <u>KEYNOTE-177 - Studienende</u> Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							0,50 [0,32; 0,79] p = 0,0029
<p>Quellen: Datenschnitt 30.04.2025 der Studie CA209-8HW; Modul 4 B des Nutzendossiers zu Pembrolizumab im Anwendungsgebiet Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie [23]; KEYNOTE-177 Studienpublikation zur zweiten Interimsanalyse [25]; KEYNOTE-177 Studienpublikation zur finalen OS-Analyse [27]; KEYNOTE-177 Studienpublikation der 5-Jahres-Follow-up-Daten [28].</p> <p>a: Die dargestellte Population aus Studie CA209-8HW umfasst alle Teilnehmenden aus dem Randomisierungsstratum ohne vorherige Therapien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (gemäß Angabe im IRT). Die dargestellte Population der Studie KEYNOTE-177 umfasst alle randomisierten Teilnehmenden (in die Studie wurden ausschließlich 1L-Patient:innen eingeschlossen).</p> <p>b: Indirekter Vergleich nach Bucher [1]</p> <p>1L: Erstlinie; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology (zur Randomisierung verwendetes System); k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N.A.: Nicht verfügbar (Median nicht erreicht)</p>							

Abbildung basierend auf Rekonstruktion der Überlebenszeitdaten aus den Kaplan-Meier-Kurven der KEYNOTE-177 (2. Interimsanalyse) nach Methode von Guyot.

Abbildung 5: Gemeinsame Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS aus den Studien CA209-8HW (1L-Stratum) und KEYNOTE-177 (zweite Interimsanalyse)

3.3 Ansprechen

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Ansprechen aus den beiden Einzelstudien sowie aus dem indirekten Vergleich (unter Berücksichtigung aller drei Datenschnitte der Studie KEYNOTE-177).

CA209-8HW (1L-Stratum)

In der Studie CA209-8HW zeigte sich beim Endpunkt Ansprechen im Nivo+Ipi-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber dem Chemotherapie-Arm der Studie (RR [95 %-KI] = 2,46 [1,76; 3,45]). Bis zum Datenschnitt erreichten 65,8 % der Patient:innen im Nivo+Ipi-Arm und 26,7 % der Patient:innen im Chemotherapie-Arm ein Ansprechen.

Bei den Patient:innen mit Ansprechen war die mediane Dauer des Ansprechens im Nivo+Ipi-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht, im Chemotherapie-Arm betrug sie 8,8 Monate. Der Anteil der Patient:innen mit komplettem Ansprechen lag bei 32,7 % im Nivo+Ipi-Arm bzw. 5,9 % im Chemotherapie-Arm.

KEYNOTE-177

In der Studie KEYNOTE-177 zeigte sich beim Endpunkt Ansprechen gemäß Datenschnitt der finalen OS-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil im Pembrolizumab-Arm gegenüber dem Chemotherapie-Arm (RR [95 %-KI] = 1,36 [1,02; 1,81]). Bis zum Datenschnitt erreichten 45,1 % der Patient:innen im Pembrolizumab-Arm und 33,1 % der Patient:innen im Chemotherapie-Arm ein Ansprechen. Die Ergebnisse der anderen beiden Datenschnitte waren nahezu identisch.

Bei den Patient:innen mit Ansprechen war die Dauer des Ansprechens im Pembrolizumab-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht, im Chemotherapie-Arm betrug sie 10,6 Monate. Der Anteil der Patient:innen mit komplettem Ansprechen lag bei 13,1 % im Pembrolizumab-Arm bzw. 3,9 % im Chemotherapie-Arm.

Adjustierter indirekter Vergleich

Im indirekten Vergleich unter Verwendung der Chemotherapie als Brückenkompator ist ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Pembrolizumab beim Ansprechen festzustellen (RR [95 %-KI] = 1,81 [1,16; 2,82]; $p = 0,0089$). Grundlage dieser Auswertung ist die finale OS-Analyse der Studie KEYNOTE-177. Auch die Auswertungen unter Verwendung der anderen beiden Datenschnitte bestätigen diesen Vorteil (RR [95 %-KI] = 1,86 [1,20; 2,90]; $p = 0,0059$ bzw. 1,78 [1,15; 2,77]; $p = 0,0099$). Die Ergebnisse zum Ansprechen stützen somit den signifikanten Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Pembrolizumab beim Endpunkt OS.

Tabelle 10: Adjustierter indirekter Vergleich zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab – Ergebnisse zum Endpunkt Ansprechen

Endpunkt Studie	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab		Chemotherapie		Gruppenvergleich
	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Ansprechen					
CA209-8HW (1L-Stratum)^a Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie	202	133 (65,8)	101	27 (26,7)	2,46 [1,76; 3,45]
KEYNOTE-177^a					
• <u>KEYNOTE-177 - Zweite Interimsanalyse</u> Pembrolizumab vs. Chemotherapie	153	67 (43,8)	154	51 (33,1)	1,32 [0,99; 1,76] ^c
• <u>KEYNOTE-177 - Finale OS-Analyse</u> Pembrolizumab vs. Chemotherapie	153	69 (45,1)	154	51 (33,1)	1,36 [1,02; 1,81] ^c
• <u>KEYNOTE-177 - Studienende</u> Pembrolizumab vs. Chemotherapie	153	70 (45,8)	154	51 (33,1)	1,38 [1,04; 1,83] ^c
Adjustierter indirekter Vergleich^b					
• <u>KEYNOTE-177 - Zweite Interimsanalyse</u> Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab					1,86 [1,20; 2,90] p = 0,0059
• <u>KEYNOTE-177 - Finale OS-Analyse</u> Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab					1,81 [1,16; 2,82] p = 0,0089
• <u>KEYNOTE-177 - Studienende</u> Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab					1,78 [1,15; 2,77] p = 0,0099
Quellen: Datenschnitt 30.04.2025 der Studie CA209-8HW; Modul 4 B des Nutzendossiers zu Pembrolizumab im Anwendungsgebiet Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie [23]; KEYNOTE-177 Studienpublikation zur zweiten Interimsanalyse [25]; KEYNOTE-177 Studienpublikation zur finalen OS-Analyse [27]; KEYNOTE-177 Studienpublikation der 5-Jahres-Follow-up-Daten [28].					
a: Die dargestellte Population aus Studie CA209-8HW umfasst alle Teilnehmenden aus dem Randomisierungsstratum ohne vorherige Therapien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (gemäß Angabe im IRT). Die dargestellte Population der Studie KEYNOTE-177 umfasst alle randomisierten Teilnehmenden (in die Studie wurden ausschließlich 1L-Patient:innen eingeschlossen).					
b: Indirekter Vergleich nach Bucher [1]					
c: Eigene Berechnung mittels Vierfeldertafel					
1L: Erstlinie; IRT: Interactive Response Technology (zur Randomisierung verwendetes System); k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N.A.: Nicht verfügbar (Median nicht erreicht); RR: Relatives Risiko					

3.4 Unerwünschte Ereignisse (UE)

Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt UE aus den beiden Einzelstudien sowie aus dem indirekten Vergleich. Auf Auswertungen auf Ebene von SOC und PT wird in einem nachfolgenden Unterabschnitt eingegangen.

CA209-8HW (1L-Stratum)

In der Studie CA209-8HW zeigte sich im Nivo+Ipi-Arm in Bezug auf die Gesamtrate jeglicher UE, schwerer UE und SUE jeweils ein signifikanter Vorteil gegenüber dem Chemotherapie-Arm der Studie:

- Jegliche UE: Das Risiko für jegliche UE war im Nivo+Ipi-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm statistisch signifikant geringer (HR [95 %-KI] = 0,51 [0,39; 0,66]). Die mediane Zeit bis zum ersten UE betrug im Nivo+Ipi-Arm 0,7 Monate und im Chemotherapie-Arm 0,2 Monate.
- Schwere UE: Das Risiko für schwere UE war im Nivo+Ipi-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm statistisch signifikant geringer (HR [95 %-KI] = 0,41 [0,29; 0,57]). Die mediane Zeit bis zum ersten schweren UE betrug im Nivo+Ipi-Arm 12,5 Monate und im Chemotherapie-Arm 2,2 Monate.
- SUE: Das Risiko für SUE war im Nivo+Ipi-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm statistisch signifikant geringer (HR [95 %-KI] = 0,66 [0,46; 0,95]). Die mediane Zeit bis zum ersten SUE betrug im Nivo+Ipi-Arm 22,3 Monate und im Chemotherapie-Arm 8,2 Monate.

In Bezug auf Therapieabbrüche wegen UE ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI] = 1,28 [0,64; 2,57]). Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch wurde weder im Nivo+Ipi-Arm noch im Chemotherapie-Arm erreicht. Kaplan-Meier-Kurven für die Ereigniszeitanalysen zu den UE aus der Studie CA209-8HW finden sich in Anhang B.

KEYNOTE-177

In der Studie KEYNOTE-177 zeigte sich gemäß Datenschnitt der zweiten Interimsanalyse im Pembrolizumab-Arm in Bezug auf die Gesamtrate jeglicher UE, schwerer UE und SUE jeweils ein signifikanter Vorteil gegenüber dem Chemotherapie-Arm der Studie:

- Jegliche UE: Das Risiko für jegliche UE war im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm statistisch signifikant geringer (HR [95 %-KI] = 0,51 [0,40; 0,64]). Die mediane Zeit bis zum ersten UE betrug im Pembrolizumab-Arm 0,3 Monate und im Chemotherapie-Arm 0,1 Monate.

- **Schwere UE:** Das Risiko für schwere UE war im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm statistisch signifikant geringer (HR [95 %-KI] = 0,41 [0,31; 0,55]). Die mediane Zeit bis zum ersten schweren UE betrug im Pembrolizumab-Arm 11,0 Monate und im Chemotherapie-Arm 2,1 Monate.
- **SUE:** Das Risiko für SUE war im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm statistisch signifikant geringer (HR [95 %-KI] = 0,61 [0,43; 0,85]). Die mediane Zeit bis zum ersten SUE betrug im Pembrolizumab-Arm 24,9 Monate und im Chemotherapie-Arm 8,1 Monate.

In Bezug auf Therapieabbrüche wegen UE ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI] = 0,88 [0,46; 1,70]). Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE wurde weder im Pembrolizumab-Arm noch im Chemotherapie-Arm erreicht. Kaplan-Meier-Kurven für die Ereigniszeitanalysen der UE aus Studie KEYNOTE-177 können dem Modul 4 des betreffenden Nutzendossiers zu Pembrolizumab entnommen werden.

Für die weiteren Datenschnitte der Studie KEYNOTE-177 sind keine für die Nutzenbewertung geeigneten Analysen der UE verfügbar (d. h. keine Ereigniszeitanalysen). Es ist jedoch zu beachten, dass zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse bereits 97 % der Patient:innen in Studie KEYNOTE-177 die Studientherapie beendet hatten.

Adjustierter indirekter Vergleich

Im indirekten Vergleich unter Verwendung der Chemotherapie als Brückenkomparator bestehen hinsichtlich der Gesamtraten der UE keine Unterschiede zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab. Insgesamt war das Risiko für jegliche UE, schwere UE und SUE unter beiden Therapien nahezu gleich (vgl. Tabelle 11).

Bei Therapieabbrüchen wegen UE liegt ein geringer numerischer Unterschied zugunsten von Pembrolizumab vor (HR [95 %-KI] = 1,45 [0,56; 3,78]; $p = 0,4415$). Vor dem Hintergrund des signifikant höheren Progressions- und Mortalitätsrisikos unter Pembrolizumab ist bei der vorliegenden Auswertung der Therapieabbrüche aufgrund von UE zu berücksichtigen, dass Therapieabbrüche aus anderen Gründen – etwa infolge von Krankheitsprogressionen – konkurrierende Ereignisse darstellen, die zu einer Reduktion des Risikos für Therapieabbrüche wegen UE führen.

Tabelle 11: Adjustierter indirekter Vergleich zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab – Ergebnisse zum Endpunkt UE

Endpunkt Studie	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten UE^b							
CA209-8HW (1L-Stratum) ^c Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie	200	198 (99,0)	0,7 [0,5; 0,7]	88	87 (98,9)	0,2 [0,1; 0,4]	0,51 [0,39; 0,66]
KEYNOTE-177 ^c – zweite Interimsanalyse Pembrolizumab vs. Chemotherapie	153	149 (97,4)	0,3 [0,1; 0,5]	143	142 (99,3)	0,1 [0,1; 0,1]	0,51 [0,40; 0,64]
Adjustierter indirekter Vergleich^d Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							1,00 [0,70; 1,42]; p = 1,0000
Zeit bis zum ersten schweren UE^{b, e}							
CA209-8HW (1L-Stratum) ^c Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie	200	106 (53,0)	12,5 [7,3; 18,9]	88	59 (67,0)	2,2 [1,4; 3,3]	0,41 [0,29; 0,57]
KEYNOTE-177 ^c – zweite Interimsanalyse Pembrolizumab vs. Chemotherapie	153	86 (56,2)	11,0 [6,3; 14,3]	143	111 (77,6)	2,1 [1,5; 2,6]	0,41 [0,31; 0,55]
Adjustierter indirekter Vergleich^d Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							1,00 [0,64; 1,56]; p = 1,0000
Zeit bis zum ersten SUE^b							
CA209-8HW (1L-Stratum) ^c Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie	200	95 (47,5)	22,3 [11,9; N.A.]	88	45 (51,1)	8,2 [3,2; 19,5]	0,66 [0,46; 0,95]
KEYNOTE-177 ^c – zweite Interimsanalyse Pembrolizumab vs. Chemotherapie	153	62 (40,5)	24,9 [14,1; N.A.]	143	75 (52,4)	8,1 [3,7; 20,8]	0,61 [0,43; 0,85]
Adjustierter indirekter Vergleich^d Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							1,08 [0,66; 1,78]; p = 0,7563
Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE^f							
CA209-8HW (1L-Stratum) ^c Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie	200	50 (25,0)	N.A [N.A; N.A.]	88	10 (11,4)	N.A. [13,9; N.A.]	1,28 [0,64; 2,57]
KEYNOTE-177 ^c – zweite Interimsanalyse Pembrolizumab vs. Chemotherapie	153	21 (13,7)	N.A [N.A; N.A.]	143	17 (11,9)	N.A. [27,8; N.A.]	0,88 [0,46; 1,70]
Adjustierter indirekter Vergleich^d Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							1,45 [0,56; 3,78] p = 0,4415

Endpunkt Studie	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] p-Wert
<p>Quellen: Datenschnitt 30.04.2025 der Studie CA209-8HW; Modul 4 B des Nutzendossiers zu Pembrolizumab im Anwendungsgebiet Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie [23].</p> <p>a: Berichtete Medianwerte aus Studie KEYNOTE-177 wurden zur einheitlichen Darstellung von Wochen in Monate umgerechnet.</p> <p>b: Ereignisse mit den MedDRA PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ wurden in beiden Studien ausgeschlossen.</p> <p>c: Die dargestellte Population aus Studie CA209-8HW umfasst alle Teilnehmenden aus dem Randomisierungsstratum ohne vorherige Therapien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (gemäß Angabe im IRT), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die dargestellte Population der Studie KEYNOTE-177 umfasst alle randomisierten Teilnehmenden (in die Studie wurden ausschließlich 1L-Patient:innen eingeschlossen), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>d: Indirekter Vergleich nach Bucher [1]</p> <p>e: Schwere UE definiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>f: Abbruch aller Wirkstoffe der Studienmedikation</p> <p>1L: Erstlinie; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology (zur Randomisierung verwendetes System); k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N.A.: Nicht verfügbar (Median nicht erreicht); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unterwünschtes Ereignis</p>							

Auswertungen der UE auf Ebene der SOC und PT

Im indirekten Vergleich unter Verwendung der Chemotherapie als Brückenkomparator besteht auf Ebene der SOC und PT insgesamt ein ausgeglichenes Bild zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab. Tabelle 12 enthält die Ergebnisse für alle im indirekten Vergleich berücksichtigten UE, schweren UE und SUE auf Ebene der SOC und PT. Darüber hinaus finden sich in Anhang B Ergebnisse zu UE aus Studie CA209-8HW, zu denen in Studie KEYNOTE-177 aufgrund geringerer Häufigkeiten keine Auswertungen vorliegen.

Signifikante Unterschiede zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab wurden im indirekten Vergleich lediglich bei drei spezifischen UE festgestellt – jeweils zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab:

- Das Risiko für jegliche UE mit dem PT „Diarrhö“ war unter Nivolumab + Ipilimumab statistisch signifikant geringer als unter Pembrolizumab (HR [95 %-KI] = 0,57 [0,34; 0,96]; p = 0,0346). Der Unterschied ist im Kontext der Nutzenbewertung jedoch als geringfügig einzustufen.

- Sowohl das Risiko für jegliche UE mit dem PT „Hypertonie“ (HR [95 %-KI] = 0,27 [0,09; 0,80]; p = 0,0176) als auch das Risiko für *schwere* UE mit dem PT „Hypertonie“ (HR [95 %-KI] = 0,07 [0,01; 0,46]; p = 0,0053) waren unter Nivolumab + Ipilimumab statistisch signifikant geringer als unter Pembrolizumab.
- Das Risiko für *SUE* aus der SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ war unter Nivolumab + Ipilimumab statistisch signifikant geringer als unter Pembrolizumab (HR [95 %-KI] = 0,04 [0,01; 0,26]; p = 0,0008).

In der Gesamtschau werden die vorliegenden Unterschiede auf Ebene der SOC und PT für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Pembrolizumab als vernachlässigbar eingestuft.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen auf Ebene von SOC und PT aus der Studie CA209-8HW sind der vorliegenden Stellungnahme beigelegt [37]. Die entsprechenden Kurven für die Studie KEYNOTE-177 können dem Modul 4 des betreffenden Nutzendossiers zu Pembrolizumab entnommen werden (für spezifische UE, bei denen in der Studie ein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt wurde) [23].

Tabelle 12: Adjustierter indirekter Vergleich zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab – Ergebnisse zum Endpunkt UE, Auswertungen auf Ebene der SOC und PT

UE-Kategorie SOC/PT ^a	CA209-8HW (1L-Stratum) ^b					KEYNOTE-177 ^b – zweite Interimsanalyse					Adj. ITC ^c
	Nivo+Ipi (N = 200)		Chemotherapie (N = 88)		Gruppen- vergleich	Pembrolizumab (N = 153)		Chemotherapie (N = 143)		Gruppen- vergleich	Nivo+Ipi vs. Pembrolizumab
	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	HR [95 %-KI]	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	HR [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Jegliche UE											
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort											
Gesamt	103 (51,5)	8,4 [4,8; 19,3]	61 (69,3)	2,3 [1,4; 3,6]	0,49 [0,36; 0,69]	106 (69,3)	2,5 [1,4; 4,9]	127 (88,8)	0,7 [0,5; 1,0]	0,49 [0,38; 0,64]	1,00 [0,66; 1,52] p = 1,0000
PT: Asthenie	44 (22,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	35 (39,8)	N.A. [3,7; N.A.]	0,37 [0,23; 0,58]	19 (12,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	31 (21,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,50 [0,28; 0,89]	0,74 [0,35; 1,55] p = 0,4254
PT: Erschöpfung	38 (19,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	16 (18,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,83 [0,46; 1,51]	58 (37,9)	N.A. [13,3; N.A.]	72 (50,3)	6,3 [3,2; 15,0]	0,55 [0,38; 0,78]	1,51 [0,75; 3,02] p = 0,2456
PT: Fieber	23 (11,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	10 (11,4)	N.A. [11,7; N.A.]	0,56 [0,26; 1,23]	28 (18,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	20 (14,0)	N.A. [27,8; N.A.]	1,21 [0,68; 2,18]	0,46 [0,18; 1,22] p = 0,1200

UE-Kategorie SOC/PT ^a	CA209-8HW (1L-Stratum) ^b					KEYNOTE-177 ^b – zweite Interimsanalyse					Adj. ITC ^c
	Nivo+Ipi (N = 200)		Chemotherapie (N = 88)		Gruppen- vergleich	Pembrolizumab (N = 153)		Chemotherapie (N = 143)		Gruppen- vergleich	Nivo+Ipi vs. Pembrolizumab
	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	HR [95 %-KI]	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	HR [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
PT: Ödem peripher	16 (8,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	8 (9,1)	19,3 [19,3; N.A.]	0,54 [0,22; 1,30]	18 (11,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	12 (8,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,02 [0,48; 2,16]	0,53 [0,17; 1,70] p = 0,2842
SOC: Augenerkrankungen											
Gesamt	18 (9,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	4 (4,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,29 [0,43; 3,89]	32 (20,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	19 (13,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,29 [0,73; 2,29]	1,00 [0,29; 3,46] p = 1,0000
SOC: Endokrine Erkrankungen											
Gesamt	66 (33,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	2 (2,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	12,55 [3,07; 51,34]	28 (18,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	3 (2,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	8,11 [2,46; 26,76]	1,55 [0,24; 9,80] p = 0,6430
PT: Hypothyreose	32 (16,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	1 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	10,58 [1,44; 77,65]	19 (12,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	3 (2,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	5,06 [1,49; 17,20]	2,09 [0,20; 21,69] p = 0,5365
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums											
Gesamt	56 (28,0)	25,2 [25,2; N.A.]	25 (28,4)	19,3 [9,5; N.A.]	0,58 [0,35; 0,95]	70 (45,8)	12,6 [8,7; 19,6]	75 (52,4)	5,7 [3,7; 9,4]	0,61 [0,44; 0,85]	0,95 [0,52; 1,73] p = 0,8687
PT: Dyspnoe	12 (6,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	3 (3,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,43 [0,40; 5,13]	21 (13,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	15 (10,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,07 [0,54; 2,10]	1,34 [0,31; 5,67] p = 0,6941
PT: Husten	18 (9,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	5 (5,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,86 [0,31; 2,44]	26 (17,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	23 (16,1)	N.A. [18,3; N.A.]	0,76 [0,42; 1,34]	1,13 [0,35; 3,70] p = 0,8378
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse											
Gesamt	10 (5,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	5 (5,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,27 [0,09; 0,87]	10 (6,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	7 (4,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,01 [0,38; 2,70]	0,27 [0,06; 1,20] p = 0,0846
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes											
Gesamt	106 (53,0)	9,2 [4,4; 13,6]	34 (38,6)	18,3 [3,7; N.A.]	1,16 [0,78; 1,72]	84 (54,9)	6,7 [3,9; 10,3]	80 (55,9)	3,7 [2,5; 8,3]	0,82 [0,60; 1,12]	1,41 [0,85; 2,34] p = 0,1771
PT: Alopezie	4 (2,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	10 (11,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,14 [0,04; 0,45]	11 (7,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	29 (20,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,29 [0,14; 0,59]	0,48 [0,12; 1,97] p = 0,3106
PT: Ausschlag	29 (14,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	8 (9,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,17 [0,53; 2,59]	20 (13,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	16 (11,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,91 [0,47; 1,79]	1,29 [0,46; 3,63] p = 0,6349

UE-Kategorie SOC/PT ^a	CA209-8HW (1L-Stratum) ^b					KEYNOTE-177 ^b – zweite Interimsanalyse					Adj. ITC ^c
	Nivo+Ipi (N = 200)		Chemotherapie (N = 88)		Gruppen- vergleich	Pembrolizumab (N = 153)		Chemotherapie (N = 143)		Gruppen- vergleich	Nivo+Ipi vs. Pembrolizumab
	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	HR [95 %-KI]	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	HR [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
PT: Juckreiz	56 (28,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	6 (6,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,67 [1,58; 8,55]	25 (16,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	12 (8,4)	33,5 [33,5; N.A.]	2,11 [1,04; 4,31]	1,74 [0,58; 5,24] p = 0,3256
PT: Trockene Haut	13 (6,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	2 (2,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,70 [0,61; 12,00]	19 (12,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	13 (9,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,15 [0,56; 2,35]	2,35 [0,45; 12,26] p = 0,3116
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege											
Gesamt	26 (13,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	13 (14,8)	N.A. [14,1; N.A.]	0,50 [0,25; 1,00]	27 (17,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	26 (18,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,75 [0,43; 1,30]	0,67 [0,27; 1,62] p = 0,3702
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems											
Gesamt	46 (23,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	37 (42,0)	19,4 [3,1; N.A.]	0,32 [0,20; 0,50]	34 (22,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	63 (44,1)	16,3 [3,6; N.A.]	0,39 [0,26; 0,60]	0,82 [0,44; 1,53] p = 0,5319
PT: Anämie	32 (16,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	19 (21,6)	N.A. [19,4; N.A.]	0,50 [0,28; 0,91]	27 (17,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	32 (22,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,69 [0,41; 1,16]	0,72 [0,33; 1,59] p = 0,4219
PT: Neutropenie	6 (3,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	23 (26,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,07 [0,02; 0,18]	3 (2,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	30 (21,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,08 [0,02; 0,25]	0,88 [0,16; 4,67] p = 0,8758
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts											
Gesamt	131 (65,5)	3,5 [2,6; 6,3]	75 (85,2)	0,5 [0,3; 0,7]	0,34 [0,25; 0,46]	120 (78,4)	1,9 [1,1; 2,6]	134 (93,7)	0,2 [0,1; 0,5]	0,39 [0,30; 0,51]	0,87 [0,58; 1,31] p = 0,5058
PT: Abdominal- schmerz	39 (19,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	22 (25,0)	17,8 [9,4; N.A.]	0,47 [0,27; 0,82]	37 (24,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	42 (29,4)	23,7 [14,2; N.A.]	0,69 [0,44; 1,08]	0,68 [0,33; 1,39] p = 0,2920
PT: Diarrhö	70 (35,0)	N.A. [18,5; N.A.]	50 (56,8)	2,7 [0,9; 4,4]	0,27 [0,18; 0,40]	68 (44,4)	13,4 [8,6; N.A.]	89 (62,2)	2,1 [1,2; 5,9]	0,47 [0,34; 0,65]	0,57 [0,34; 0,96] p = 0,0346
PT: Erbrechen	20 (10,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	23 (26,1)	18,7 [10,8; N.A.]	0,27 [0,14; 0,49]	33 (21,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	53 (37,1)	N.A. [10,0; N.A.]	0,47 [0,30; 0,72]	0,57 [0,27; 1,23] p = 0,1551
PT: Mund- trockenheit	12 (6,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	2 (2,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,23 [0,49; 10,10]	17 (11,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	9 (6,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,58 [0,70; 3,55]	1,41 [0,25; 7,86] p = 0,6941
PT: Schmerzen Oberbauch	19 (9,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	6 (6,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,81 [0,31; 2,10]	20 (13,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	11 (7,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,45 [0,69; 3,06]	0,56 [0,17; 1,88] p = 0,3465

UE-Kategorie SOC/PT ^a	CA209-8HW (1L-Stratum) ^b					KEYNOTE-177 ^b – zweite Interimsanalyse					Adj. ITC ^c
	Nivo+Ipi (N = 200)		Chemotherapie (N = 88)		Gruppen- vergleich	Pembrolizumab (N = 153)		Chemotherapie (N = 143)		Gruppen- vergleich	Nivo+Ipi vs. Pembrolizumab
	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	HR [95 %-KI]	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	HR [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
PT: Stomatitis	3 (1,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	11 (12,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,07 [0,02; 0,27]	10 (6,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	43 (30,1)	34,3 [18,1; N.A.]	0,16 [0,08; 0,32]	0,44 [0,10; 1,91] p = 0,2718
PT: Übelkeit	41 (20,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	43 (48,9)	3,2 [1,8; N.A.]	0,24 [0,16; 0,38]	47 (30,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	85 (59,4)	2,9 [1,2; 4,4]	0,34 [0,24; 0,49]	0,71 [0,40; 1,24] p = 0,2234
PT: Verstopfung	31 (15,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	19 (21,6)	N.A. [10,2; N.A.]	0,50 [0,27; 0,90]	26 (17,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	45 (31,5)	N.A. [13,0; N.A.]	0,39 [0,24; 0,64]	1,28 [0,59; 2,79] p = 0,5305
SOC: Erkrankungen des Nervensystems											
Gesamt	58 (29,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	44 (50,0)	4,5 [1,8; N.A.]	0,34 [0,23; 0,52]	51 (33,3)	26,7 [17,4; N.A.]	101 (70,6)	1,5 [1,0; 2,1]	0,27 [0,19; 0,38]	1,26 [0,74; 2,15] p = 0,3986
PT: Kopf- schmerzen	26 (13,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	9 (10,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,87 [0,39; 1,90]	21 (13,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	22 (15,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,69 [0,38; 1,27]	1,26 [0,47; 3,41] p = 0,6481
PT: Periphere Neuropathie	1 (0,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	12 (13,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,03 [0,00; 0,21]	1 (0,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	27 (18,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,03 [0,00; 0,22]	1,00 [n.b.; n.b.] p = n.b.
PT: Schwindel- gefühl	12 (6,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	2 (2,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,95 [0,43; 8,96]	24 (15,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	27 (18,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,70 [0,40; 1,21]	2,79 [0,55; 14,02] p = 0,2141
SOC: Gefäßerkrankungen											
Gesamt	30 (15,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	18 (20,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,44 [0,24; 0,81]	31 (20,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	42 (29,4)	31,7 [13,2; N.A.]	0,55 [0,34; 0,89]	0,80 [0,37; 1,74] p = 0,5728
PT: Hypertonie	14 (7,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	12 (13,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,25 [0,11; 0,57]	19 (12,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	16 (11,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,91 [0,46; 1,79]	0,27 [0,09; 0,80] p = 0,0176
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) ^e											
Gesamt	10 (5,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	7 (8,0)	N.A. [12,6; N.A.]	0,30 [0,11; 0,85]	12 (7,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	10 (7,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,75 [0,32; 1,79]	0,40 [0,11; 1,52] p = 0,1790
SOC: Herzerkrankungen											
Gesamt	13 (6,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	4 (4,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,65 [0,19; 2,16]	12 (7,8)	29,1 [29,1; N.A.]	13 (9,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,73 [0,33; 1,64]	0,89 [0,21; 3,82] p = 0,8758

UE-Kategorie SOC/PT ^a	CA209-8HW (1L-Stratum) ^b					KEYNOTE-177 ^b – zweite Interimsanalyse					Adj. ITC ^c
	Nivo+Ipi (N = 200)		Chemotherapie (N = 88)		Gruppen- vergleich	Pembrolizumab (N = 153)		Chemotherapie (N = 143)		Gruppen- vergleich	Nivo+Ipi vs. Pembrolizumab
	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	HR [95 %-KI]	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	HR [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen											
Gesamt	105 (52,5)	11,2 [7,9; 15,2]	32 (36,4)	10,2 [5,6; N.A.]	0,79 [0,52; 1,19]	94 (61,4)	7,7 [5,0; 8,7]	83 (58,0)	4,7 [3,2; 7,3]	0,86 [0,64; 1,16]	0,92 [0,55; 1,53] p = 0,7441
PT: Harnwegs- infektion	13 (6,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	8 (9,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,35 [0,14; 0,90]	14 (9,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	16 (11,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,70 [0,34; 1,45]	0,50 [0,15; 1,63] p = 0,2495
PT: Nasopharyn- gitis	14 (7,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	3 (3,4)	N.A. [16,0; N.A.]	0,68 [0,18; 2,49]	20 (13,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	10 (7,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,38 [0,64; 3,00]	0,49 [0,11; 2,26] p = 0,3627
SOC: Psychiatrische Erkrankungen											
Gesamt	26 (13,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	12 (13,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,62 [0,30; 1,24]	29 (19,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	25 (17,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,86 [0,50; 1,48]	0,72 [0,30; 1,76] p = 0,4728
PT: Schlaf- losigkeit	13 (6,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	7 (8,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,57 [0,22; 1,46]	12 (7,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	10 (7,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,86 [0,37; 2,02]	0,66 [0,19; 2,36] p = 0,5260
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen											
Gesamt	70 (35,0)	N.A. [17,2; N.A.]	16 (18,2)	15,6 [13,8; N.A.]	1,23 [0,70; 2,14]	76 (49,7)	7,1 [6,0; 10,9]	60 (42,0)	14,0 [8,6; 18,8]	1,17 [0,84; 1,65]	1,05 [0,55; 2,02] p = 0,8806
PT: Arthralgie	36 (18,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	3 (3,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,83 [1,17; 12,53]	28 (18,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	7 (4,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,12 [1,35; 7,19]	1,23 [0,29; 5,24] p = 0,7818
PT: Myalgie	10 (5,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	1 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,04 [0,38; 24,16]	8 (5,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	12 (8,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,50 [0,20; 1,24]	6,08 [0,63; 58,72] p = 0,1188
PT: Rücken- schmerzen	22 (11,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	10 (11,4)	N.A. [16,6; N.A.]	0,45 [0,20; 1,02]	26 (17,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	24 (16,8)	N.A. [21,6; N.A.]	0,77 [0,44; 1,37]	0,58 [0,22; 1,58] p = 0,2891
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen											
Gesamt	83 (41,5)	23,3 [14,9; N.A.]	41 (46,6)	7,8 [3,6; N.A.]	0,58 [0,39; 0,85]	72 (47,1)	14,0 [6,1; N.A.]	83 (58,0)	3,5 [2,5; 7,0]	0,61 [0,45; 0,85]	0,95 [0,58; 1,57] p = 0,8442
PT: Appetit vermindert	32 (16,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	27 (30,7)	15,9 [10,2; N.A.]	0,33 [0,20; 0,57]	36 (23,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	58 (40,6)	15,0 [7,0; N.A.]	0,49 [0,32; 0,74]	0,67 [0,34; 1,32] p = 0,2480

UE-Kategorie SOC/PT ^a	CA209-8HW (1L-Stratum) ^b					KEYNOTE-177 ^b – zweite Interimsanalyse					Adj. ITC ^c
	Nivo+Ipi (N = 200)		Chemotherapie (N = 88)		Gruppen- vergleich	Pembrolizumab (N = 153)		Chemotherapie (N = 143)		Gruppen- vergleich	Nivo+Ipi vs. Pembrolizumab
	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	HR [95 %-KI]	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	HR [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
PT: Hypokaliämie	13 (6,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	14 (15,9)	N.A. [17,7; N.A.]	0,23 [0,10; 0,51]	13 (8,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	24 (16,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,45 [0,23; 0,88]	0,51 [0,18; 1,47] p = 0,2126
SOC: Untersuchungen											
Gesamt	77 (38,5)	N.A. [18,6; N.A.]	37 (42,0)	9,2 [4,4; N.A.]	0,60 [0,40; 0,90]	54 (35,3)	N.A. [16,5; N.A.]	69 (48,3)	7,2 [3,5; N.A.]	0,54 [0,38; 0,78]	1,11 [0,65; 1,91] p = 0,7032
PT: Alaninamino- transferase erhöht	28 (14,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	6 (6,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,62 [0,66; 3,92]	22 (14,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	16 (11,2)	N.A. [25,8; N.A.]	0,93 [0,48; 1,81]	1,74 [0,57; 5,29] p = 0,3275
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	12 (6,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	1 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	4,79 [0,62; 36,90]	22 (14,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	6 (4,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,90 [1,17; 7,21]	1,65 [0,18; 15,46] p = 0,6601
PT: Aspartat- aminotransferase erhöht	25 (12,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	5 (5,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,75 [0,67; 4,59]	24 (15,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	12 (8,4)	N.A. [25,8; N.A.]	1,45 [0,72; 2,93]	1,21 [0,37; 3,97] p = 0,7569
PT: Gewicht erniedrigt	10 (5,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	5 (5,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,54 [0,17; 1,67]	7 (4,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	17 (11,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,30 [0,12; 0,74]	1,80 [0,42; 7,75] p = 0,4302
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	3 (1,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	14 (15,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,05 [0,01; 0,19]	2 (1,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	33 (23,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,04 [0,01; 0,17]	1,25 [0,16; 9,64] p = 0,8305
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen											
Gesamt	26 (13,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	16 (18,2)	N.A. [16,0; N.A.]	0,42 [0,22; 0,81]	30 (19,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	34 (23,8)	N.A. [15,8; N.A.]	0,60 [0,36; 0,99]	0,70 [0,31; 1,60] p = 0,3968
Schwere UE^f											
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort											
Gesamt	11 (5,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	8 (9,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,32 [0,12; 0,85]	12 (7,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	25 (17,5)	N.A. [23,7; N.A.]	0,34 [0,17; 0,68]	0,94 [0,28; 3,12] p = 0,9211
PT: Erschöpfung	4 (2,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	5 (5,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,19 [0,05; 0,73]	6 (3,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	13 (9,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,32 [0,12; 0,86]	0,59 [0,11; 3,13] p = 0,5390

UE-Kategorie SOC/PT ^a	CA209-8HW (1L-Stratum) ^b					KEYNOTE-177 ^b – zweite Interimsanalyse					Adj. ITC ^c
	Nivo+Ipi (N = 200)		Chemotherapie (N = 88)		Gruppen- vergleich	Pembrolizumab (N = 153)		Chemotherapie (N = 143)		Gruppen- vergleich	Nivo+Ipi vs. Pembrolizumab
	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	HR [95 %-KI]	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	HR [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems											
Gesamt	11 (5,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	15 (17,0)	N.A. [19,4; N.A.]	0,22 [0,10; 0,50]	12 (7,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	39 (27,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,24 [0,12; 0,46]	0,92 [0,32; 2,62] p = 0,8708
PT: Anämie	7 (3,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	5 (5,7)	N.A. [19,4; N.A.]	0,49 [0,15; 1,58]	8 (5,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	15 (10,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,43 [0,18; 1,02]	1,14 [0,26; 4,92] p = 0,8610
PT: Neutropenie	2 (1,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	9 (10,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,05 [0,01; 0,28]	0	N.A. [N.A.; N.A.]	22 (15,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] p = n.b.
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts											
Gesamt	33 (16,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	15 (17,0)	N.A. [19,3; N.A.]	0,61 [0,32; 1,14]	31 (20,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	52 (36,4)	N.A. [9,6; N.A.]	0,40 [0,25; 0,63]	1,53 [0,70; 3,35] p = 0,2924
SOC: Erkrankungen des Nervensystems											
Gesamt	4 (2,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	6 (6,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,24 [0,07; 0,85]	6 (3,9)	31,9 [31,9; N.A.]	8 (5,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,58 [0,20; 1,72]	0,41 [0,08; 2,15] p = 0,2940
SOC: Gefäßerkrankungen											
Gesamt	5 (2,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	8 (9,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,17 [0,05; 0,55]	12 (7,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	18 (12,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,55 [0,26; 1,15]	0,31 [0,08; 1,27] p = 0,1028
PT: Hypertonie	3 (1,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	6 (6,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,10 [0,02; 0,46]	11 (7,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	7 (4,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,37 [0,52; 3,57]	0,07 [0,01; 0,46] p = 0,0053
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen											
Gesamt	23 (11,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	13 (14,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,38 [0,18; 0,79]	14 (9,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	23 (16,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,51 [0,26; 0,99]	0,75 [0,27; 2,02] p = 0,5629
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen											
Gesamt	9 (4,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	8 (9,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,32 [0,12; 0,85]	19 (12,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	24 (16,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,60 [0,32; 1,11]	0,53 [0,17; 1,70] p = 0,2881
SOC: Untersuchungen											
Gesamt	22 (11,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	10 (11,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,60 [0,28; 1,31]	18 (11,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	32 (22,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,41 [0,23; 0,73]	1,46 [0,56; 3,84] p = 0,4387

UE-Kategorie SOC/PT ^a	CA209-8HW (1L-Stratum) ^b					KEYNOTE-177 ^b – zweite Interimsanalyse					Adj. ITC ^c
	Nivo+Ipi (N = 200)		Chemotherapie (N = 88)		Gruppen- vergleich	Pembrolizumab (N = 153)		Chemotherapie (N = 143)		Gruppen- vergleich	Nivo+Ipi vs. Pembrolizumab
	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	HR [95 %-KI]	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	HR [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	6 (6,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,05 [0,01; 0,44]	0	N.A. [N.A.; N.A.]	24 (16,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] p = n.b.
SUE											
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort											
Gesamt	8 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	5 (5,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,54 [0,17; 1,68]	5 (3,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	9 (6,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,42 [0,14; 1,30]	1,29 [0,26; 6,36] p = 0,7579
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts											
Gesamt	34 (17,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	15 (17,0)	N.A. [19,3; N.A.]	0,74 [0,40; 1,38]	24 (15,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	33 (23,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,55 [0,32; 0,93]	1,35 [0,59; 3,05] p = 0,4767
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) ^e											
Gesamt	4 (2,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	8 (9,1)	34,7 [21,1; N.A.]	0,07 [0,02; 0,27]	8 (5,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	3 (2,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,74 [0,45; 6,75]	0,04 [0,01; 0,26] p = 0,0008
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen											
Gesamt	27 (13,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	15 (17,0)	19,5 [19,5; N.A.]	0,43 [0,22; 0,84]	12 (7,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	18 (12,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,53 [0,25; 1,10]	0,81 [0,30; 2,20] p = 0,6816
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen											
Gesamt	4 (2,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	6 (6,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,21 [0,06; 0,75]	4 (2,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	10 (7,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,34 [0,11; 1,08]	0,62 [0,11; 3,39] p = 0,5791
Quellen: Datenschnitt 30.04.2025 der Studie CA209-8HW; Modul 4 B des Nutzendossiers zu Pembrolizumab im Anwendungsgebiet Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie [23].											
a: Die Auswertungen zu jeglichen UE umfassen SOC und PT, die in beiden Studien bei mindestens 10 % der Patient:innen oder 10 Patient:innen eines Arms auftraten. Bei der Auswertung der schweren UE und SUE wurden SOC und PT berücksichtigt, die als schwere UE bzw. SUE in beiden Studien bei mindestens 5 % der Patient:innen oder 10 Patient:innen eines Arms auftraten. Die Schreibweise der SOC und PT wurde aus Modul 4 B des Nutzendossiers zu Pembrolizumab übernommen; zur besseren Lesbarkeit wurden Begriffe mit umschriebenen Umlauten an die korrekte deutsche Schreibweise angepasst.											
b: Die dargestellte Population aus Studie CA209-8HW umfasst alle Teilnehmenden aus dem Randomisierungsstratum ohne vorherige Therapien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (gemäß Angabe im IRT), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die dargestellte Population der Studie KEYNOTE-177											

UE-Kategorie SOC/PT ^a	CA209-8HW (1L-Stratum) ^b			KEYNOTE-177 ^b – zweite Interimsanalyse			Adj. ITC ^c				
	Nivo+Ipi (N = 200)		Chemotherapie (N = 88)		Gruppen- vergleich	Pembrolizumab (N = 153)		Chemotherapie (N = 143)		Gruppen- vergleich	Nivo+Ipi vs. Pembrolizumab
	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	HR [95 %-KI]	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	Pat. mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^d	HR [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
umfasst alle randomisierten Teilnehmenden (in die Studie wurden ausschließlich 1L-Patient:innen eingeschlossen), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.											
c: Indirekter Vergleich nach Bucher [1]											
d: Berichtete Medianwerte aus Studie KEYNOTE-177 wurden zur einheitlichen Darstellung von Wochen in Monate umgerechnet.											
e: Ereignisse mit den PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ wurden in beiden Studien ausgeschlossen.											
f: Schwere UE definiert als CTCAE-Grad ≥ 3											
1L: Erstlinie; Adj. ITC: Adjustierter indirekter Vergleich; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology (zur Randomisierung verwendetes System); k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N.A.: Nicht verfügbar (Median nicht erreicht); n.b.: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unterwünschtes Ereignis											

Anhang A: Literatur- und Studienregisterrecherche zum indirekten Vergleich

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Literatur- und Studienregisterrecherche ist die Identifikation geeigneter Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Pembrolizumab bei erwachsenen Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) in der Erstlinientherapie auf Basis eines indirekten Vergleichs über einen gemeinsamen Brückenkomparator.

Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapien, Endpunkte und Studientyp

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H, die bislang keine Erstlinientherapie im metastasierten Tumorstadium erhalten haben.

Intervention

Die Intervention besteht entweder aus:

- der zulassungskonformen Gabe von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:
Nivolumab 240 mg intravenös, kombiniert mit Ipilimumab 1 mg/kg intravenös alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen, gefolgt von Nivolumab 480 mg intravenös alle 4 Wochen oder Nivolumab 240 mg intravenös alle 2 Wochen als Erhaltungstherapie [21].
- der zulassungskonformen Gabe von Pembrolizumab:
Pembrolizumab 200 mg intravenös alle 3 Wochen [22].

Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie muss hinreichend vergleichbar sein, um einen indirekten Vergleich nach Bucher zu ermöglichen.

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung wird auf patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit abgestellt.

Studientyp

Es wurden ausschließlich RCT, die einen direkten Vergleich der Intervention mit der Vergleichstherapie ermöglichen, in die Auswahl eingeschlossen.

Kriterien für den Einschluss von Studien

Um geeignete Studien für die Nutzenbewertung zu identifizieren, wurden basierend auf der Fragestellung spezifische Ein- und Ausschlusskriterien definiert (siehe Tabelle (Anhang) 1 bzw. Tabelle (Anhang) 2). Als geeignet wurden Studien betrachtet, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten.

Tabelle (Anhang) 1: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens

Nr.	Kriterium	Definition
E1	Patientenpopulation	Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR oder MSI-H bei Erwachsenen
E2	Intervention	<p>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart gemäß der Fachinformationen [21]</p> <p>ODER</p> <p>Pembrolizumab in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart gemäß der Fachinformation [22]</p>
E3	Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Es wurde keine Vergleichstherapie als Einschlusskriterium definiert. • Pembrolizumab: Eingeschlossen werden diejenigen Vergleichstherapien der Studien, die bei der Suche zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab identifiziert wurden und entsprechend als potenzielle Brückenkompaktoren infrage kommen. Dies sind (auf Basis der Ergebnisse der Suche zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab): <ul style="list-style-type: none"> ○ Nivolumab als Monotherapie ODER ○ Ipilimumab als Monotherapie ODER ○ Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl der folgenden Chemotherapieregime: <ul style="list-style-type: none"> • mFOLFOX6 • mFOLFOX6 + Bevacizumab • mFOLFOX6 + Cetuximab • FOLFIRI • FOLFIRI + Bevacizumab • FOLFIRI + Cetuximab ODER ○ Nivolumab + Ipilimumab + Cobimetinib ODER ○ Nivolumab + BMS-986016 ODER ○ Nivolumab + Daratumumab

Nr.	Kriterium	Definition
E4	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt (d. h. entsprechend dem 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerFO G-BA u. a. die Verlängerung der Lebensdauer (Mortalität), die Verbesserung des Gesundheitszustandes (Morbidität), die Verringerung von Nebenwirkungen (Verträglichkeit) und die Verbesserung der Lebensqualität)
E5	Studien- und Publikationstyp	RCT mit hinreichenden Informationen zu Methodik und Ergebnissen (d. h. Studienbericht, Volltextpublikation mit primären Studienergebnissen oder angemessene Ergebnisdarstellung in einem Studienregister)

dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; E: Einschlusskriterium; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; VerFO: Verfahrensordnung

Tabelle (Anhang) 2: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens

Nr.	Kriterium	Definition
A1	Patientenpopulation	Patientenpopulation nicht wie beim Einschlusskriterium definiert (E1 nicht erfüllt)
A2	Intervention	Intervention nicht wie beim Einschlusskriterium definiert (E2 nicht erfüllt)
A3	Vergleichstherapie	Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: kein Ausschlusskriterium A3 Pembrolizumab: Vergleichstherapie nicht wie beim Einschlusskriterium definiert (E3 nicht erfüllt)
A4	Endpunkte	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (E4 nicht erfüllt)
A5	Studien- und Publikationstyp	Keine RCT, keine Ergebnisse verfügbar, Review-Artikel, Kongressposter, Abstract, keine Primärpublikation (E5 nicht erfüllt); Keine Einschränkungen hinsichtlich Studiendauer, da Auswertungen in onkologischen Studien zumeist ereignisgesteuert erfolgen

A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien stellen lediglich auf RCT ab, die einen indirekten Vergleich gegenüber der zVT ermöglichen.

Für die Beantwortung der Fragestellung war das Kriterium der Vergleichstherapie a priori nicht definierbar, da zunächst ein geeigneter Brückenkomparator identifiziert werden musste. Die Suche wurde daher zweiteilig durchgeführt: zunächst wurde die Suche nach potenziell geeigneten Studien für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ohne Festlegung der Vergleichstherapie durchgeführt. Nach Ein- und Ausschluss aller gesichteten Studien wurden die Vergleichstherapien der eingeschlossenen Studien, die als potenzielle Brückenkomparatoren infrage kamen

(für die Ergebnisse siehe Tabelle (Anhang) 6 und Tabelle (Anhang) 17), als Einschlusskriterium für die Suche nach potenziell geeigneten Studien für Pembrolizumab definiert und Studien mit abweichender Vergleichstherapie ausgeschlossen.

Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien in Bezug auf die Population, die Intervention, die Endpunkte und den Studientyp entsprechen der Fragestellung. Darüber hinaus wurde hinsichtlich des Publikationstyps eine Einschränkung auf Studienberichte, Vollpublikationen oder angemessene Darstellungen in Studienregistern vorgenommen, um die Verfügbarkeit hinreichender Informationen für die Nutzenbewertung zu gewährleisten. Auf explizite Vorgaben zur Studien- bzw. Beobachtungsdauer wurde an dieser Stelle verzichtet, da Auswertungen in onkologischen Studien zumeist ereignisgesteuert erfolgen.

Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 8. September 2025 über die Oberfläche Ovid in den folgenden Literaturdatenbanken durchgeführt:

- *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE)
- *Excerpta Medica Database* (EMBASE)
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL)

Für die Recherche wurde in jeder Datenbank ein Suchalgorithmus verwendet, der an die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche angepasst wurde. Die Suche wurde in einheitliche thematische Blöcke gegliedert. Für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE waren dies die Blöcke Indikation, Intervention und Studientyp. Für die Datenbank CENTRAL wurde die Suche auf zwei Blöcken (Intervention und Indikation) aufgebaut. In jeder Datenbank wurden zwei separate Suchen durchgeführt, bei der als Intervention entweder Pembrolizumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab festgelegt wurde. Auf eine Einschränkung der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet.

Die Auswahl der Treffer erfolgte analog zum Standardvorgehen bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien überprüft. Treffer, die bereits zu diesem Zeitpunkt einen eindeutigen Verstoß gegen eines oder mehrere der Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen (Vorselektion). Anschließend wurden die Volltexte der verbliebenen Treffer erneut anhand der Einschlusskriterien auf ihre Relevanz hin bewertet. Sofern sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit eines Ausschlusses ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert.

Die Suchen in MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library über Ovid ergaben für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab insgesamt 388 Treffer, davon 57 Dubletten. Die verbleibenden 331 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gesichtet. Dabei wurden 11 relevante Treffer identifiziert, die als Grundlage für einen indirekten Vergleich mit Pembrolizumab potenziell infrage kommen.

Die Suchen in MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library über Ovid ergaben für Pembrolizumab insgesamt 765 Treffer, davon 120 Dubletten. Die verbleibenden 645 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gesichtet. Dabei wurden 15 relevante Treffer identifiziert, allesamt zur Studie KEYNOTE-177, mit denen die Fragestellung dieses Dossiers auf Basis des Brückenkomparators „Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe“ beantwortet werden kann.

Nach Durchführung der bibliografischen Literaturrecherche verbleiben die zwei Studien KEYNOTE-177 (Pembrolizumab) und CA209-8HW (Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab) zur Beantwortung der Fragestellung.

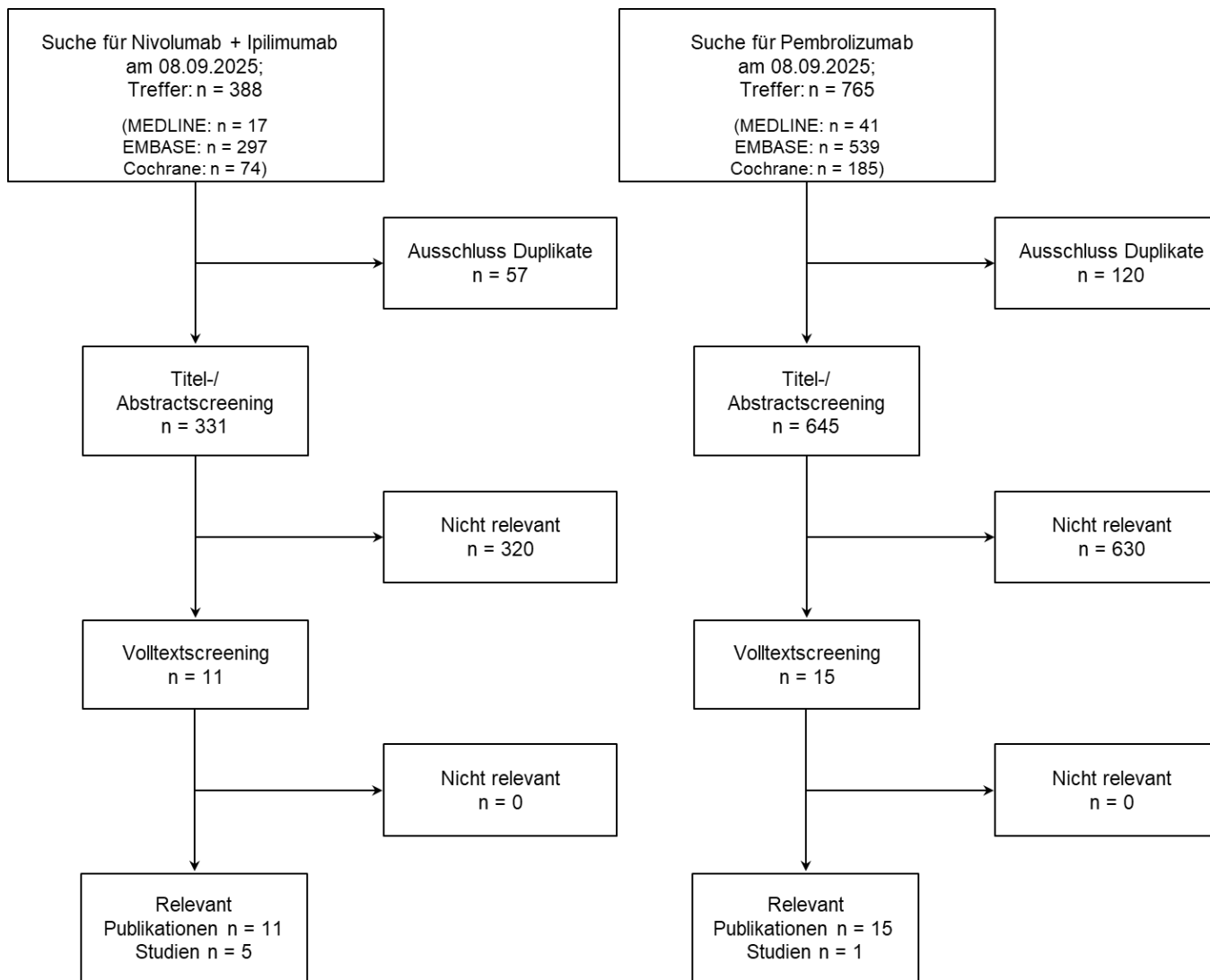


Abbildung (Anhang) 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherchen – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für den indirekten Vergleich

Trefferzahlen der Literaturrecherche für Nivolumab + Ipilimumab

Tabelle (Anhang) 3: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – Nivolumab + Ipilimumab

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.09.2025	
Zeitsegment	1974 bis 4. September 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [38]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp colorectal cancer/	449.987
2	exp colorectal carcinoma/	87.864
3	exp colorectal tumor/	534.090
4	exp colorectal adenoma/	18.905
5	colorectal canc*.mp.	311.606
6	colorectal carc*.mp.	45.446
7	CRC.mp.	96.030
8	(colorect* or colon or rect*).mp.	1.100.789
9	neoplas*.mp.	1.394.227
10	tumo?r*.mp.	4.378.993
11	malignan*.mp.	1.406.980
12	cancer*.mp.	5.149.654
13	carcinoma*.mp.	1.595.195
14	adenocarcinoma*.mp.	403.635
15	exp carcinoma/	1.710.280
16	exp malignant neoplasm/	5.047.693
17	exp adenoma/	172.660
18	exp colon cancer/	142.862
19	exp colon carcinoma/	42.495
20	exp rectum cancer/	68.118

21	exp rectum carcinoma/	18.856
22	exp colon tumor/	193.049
23	exp colon adenoma/	6.779
24	exp rectum tumor/	89.756
25	exp rectum adenoma/	3.524
26	exp nivolumab/	51.425
27	opdivo.mp.	1.271
28	(ONO4538 or ONO 4538 or ONO-4538).mp.	295
29	(BMS-936558* or BMS936558* or BMS 936558*).mp.	627
30	(ono-0123 or ono0123 or ono 0123).mp.	1
31	(MDX-1106 or MDX1106 or MDX 1106).mp.	352
32	nivolumab.mp.	53.102
33	exp ipilimumab/	31.488
34	ipilimumab.mp.	32.459
35	yervoy.mp.	1.097
36	Medarex.mp.	506
37	(BMS-734016 or BMS734016 or BMS 734016).mp.	69
38	(MDX-010 or MDX010 or MDX 010).mp.	411
39	(MDX-101 or MDX101 or MDX 101).mp.	26
40	(MDX-CTLA-4 or MDX-CTLA4 or MDX-CTLA 4).mp.	5
41	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	7.867.869
42	8 and 41	707.257
43	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 42	723.364
44	26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32	53.135
45	33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40	32.797
46	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2.792.691
47	43 and 44 and 45 and 46	297

Tabelle (Anhang) 4: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – Nivolumab + Ipilimumab

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.09.2025	
Zeitsegment	1946 bis 5. September 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [38]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Colorectal Neoplasms/	259.101
2	exp Colonic Neoplasms/	86.317
3	exp Rectal Neoplasms/	57.927
4	(colorect* or colon or rect*).mp.	651.939
5	colorectal carc*.mp.	22.379
6	colorectal canc*.mp.	160.349
7	CRC.mp.	59.909
8	neoplas*.mp.	3.655.078
9	tumo?r*.mp.	2.786.972
10	malignan*.mp.	782.402
11	carcinoma*.mp.	1.104.963
12	cancer*.mp.	2.629.332
13	adenocarcinoma*.mp.	302.939
14	exp Carcinoma/	778.939
15	exp Neoplasms/	4.153.363
16	exp Adenoma/	112.055
17	1 or 2 or 3 or 5 or 6 or 7	315.420
18	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	5.813.004
19	17 or (4 and 18)	425.379
20	exp Nivolumab/	6.445

21	nivolumab.mp.	12.481
22	opdivo.mp.	122
23	(ono-0123 or ono0123 or ono 0123).mp.	0
24	(ONO-4538 or ONO4538 or ONO 4538).mp.	25
25	(BMS-936558* or BMS936558* or BMS 936558*).mp.	24
26	(MDX-1106 or MDX1106 or MDX 1106).mp.	7
27	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	12.500
28	exp Ipilimumab/	3.429
29	ipilimumab.mp.	6.687
30	yervoy.mp.	76
31	Medarex.mp.	24
32	(BMS-734016 or BMS734016 or BMS 734016).mp.	4
33	(MDX-010 or MDX010 or MDX 010).mp.	34
34	(MDX-101 or MDX101 or MDX 101).mp.	3
35	(MDX-CTLA-4 or MDX-CTLA4 or MDX-CTLA 4).mp.	3
36	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35	6.709
37	randomized.mp.	1.154.456
38	randomized controlled trial.pt.	645.604
39	placebo.mp.	270.434
40	37 or 38 or 39	1.229.709
41	19 and 27 and 36 and 40	17

Tabelle (Anhang) 5: Bibliografische Literaturrecherche in CENTRAL – Nivolumab + Ipilimumab

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.09.2025	
Zeitsegment	Bis August 2025	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Colorectal Neoplasms/	8.421
2	Colonic Neoplasms/	2.522
3	Rectal Neoplasms/	2.780
4	colorectal carc*.mp.	1.397
5	colorectal canc*.mp.	17.330
6	(colorect* or colon* or rect*).mp.	76.449
7	CRC.mp.	4.315
8	neoplas*.mp.	129.558
9	tumo?r*.mp.	101.958
10	malignan*.mp.	36.812
11	carcinoma*.mp.	55.253
12	cancer*.mp.	223.288
13	adenocarcinoma*.mp.	14.679
14	exp Carcinoma/	20.545
15	exp Neoplasms/	128.447
16	exp Adenocarcinoma/	11.581
17	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 7	24.031
18	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	307.962
19	6 and 18	37.628
20	17 or 19	38.286
21	exp Nivolumab/	1.064

22	nivolumab.mp.	3.591
23	opdivo.mp.	178
24	(ono-0123 or ono0123 or ono 0123).mp.	0
25	(ONO-4538 or ONO4538 or ONO 4538).mp.	80
26	(BMS-936558* or BMS936558* or BMS 936558*).mp.	172
27	(MDX-1106 or MDX1106 or MDX 1106).mp.	50
28	exp Ipilimumab/	622
29	ipilimumab.mp.	2.144
30	Yervoy.mp.	93
31	Medarex.mp.	11
32	(BMS-734016 or BMS734016 or BMS 734016).mp.	82
33	(MDX-010 or MDX010 or MDX 010).mp.	64
34	(MDX-101 or MDX101 or MDX 101).mp.	0
35	(MDX-CTLA-4 or MDXCTLA4 or MDX CTLA 4).mp.	1
36	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	3.606
37	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35	2.165
38	20 and 36 and 37	74

Tabelle (Anhang) 6: Eingeschlossene Treffer der bibliografischen Literaturrecherche für Nivolumab + Ipilimumab

Nr.	Titel	Identifizier	Vergleichstherapie
1	Analysis of the Efficacy and Safety of Two Combination Treatment Regimens of Nivolumab and Ipilimumab in Patients With dMMR and / or MSI Metastatic Colorectal Cancer: A GERCOR Open-label, Randomized, Non-comparative, Two-stage Phase II Trial (NIPISAFE).	NCT04730544	Nivolumab + Ipilimumab (abweichende Dosierungen)
2	Interest of iRECIST Radiological Assessment for Disease Control Rate (DCR) for Evaluation of Patients With Metastatic Colorectal Cancer dMMR and/or MSI Treated With Nivolumab and Ipilimumab. A GERCOR Open-label Phase II Study NIPICOL C17-01.	NCT03350126	Nivolumab + Ipilimumab (abweichende Dosierungen)
3	Nivolumab & plusmn; ipilimumab treatment (Tx) efficacy, safety, and biomarkers in patients (Pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): results from the CheckMate-142 study	10.1093/annonc/mdw370.27	Nivolumab, Nivolumab + Ipilimumab + Cobimetinib, Nivolumab + BMS-986016, Nivolumab + Daratumumab

Nr.	Titel	Identifier	Vergleichstherapie
4	A Study of Nivolumab Alone or Nivolumab Combination Therapy in Colon Cancer That Has Come Back or Has Spread		Nivolumab, Nivolumab + Ipilimumab + Cobimetinib, Nivolumab + BMS-986016, Nivolumab + Daratumumab
5	Optimal combination dosing schedule of nivolumab and ipilimumab in patients with dMMR and/or MSI metastatic colorectal cancer		Nivolumab + Ipilimumab (abweichende Dosierungen)
6	Two Combination Treatment Regimens of Nivolumab and Ipilimumab in Patients With dMMR and / or MSI mCRC		Nivolumab + Ipilimumab (abweichende Dosierungen)
7	Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial.	10.1016/S0140-6736%2824%2902848-4	Nivolumab, Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
8	Nivolumab plus Ipilimumab in Microsatellite-Instability-High Metastatic Colorectal Cancer.	10.1056/NEJMoa2402141	Nivolumab, Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
9	A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab Alone, Nivolumab in Combination With Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy in Participants With Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer.	NCT04008030	Nivolumab, Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
10	A Study of Nivolumab, Nivolumab Plus Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy for the Treatment of Participants With Deficient Mismatch Repair (dMMR)/Microsatellite Instability High (MSI-H) Metastatic Colorectal Cancer (mCRC)	NCT04008030	Nivolumab, Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
11	Nivo versus Nivo/Ipi or versus other chemotherapies to treat colorectal cancer	NCT04008030	Nivolumab, Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe

Trefferzahlen der Literaturrecherche für Pembrolizumab

Tabelle (Anhang) 7: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – Pembrolizumab

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.09.2025	
Zeitsegment	1974 bis 4. September 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [38]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp colorectal cancer/	449.987
2	exp colorectal carcinoma/	87.864
3	exp colorectal tumor/	534.090
4	exp colorectal adenoma/	18.905
5	colorectal canc*.mp.	311.606
6	colorectal carc*.mp.	45.446
7	CRC.mp.	96.030
8	(colorect* or colon or rect*).mp.	1.100.789
9	neoplas*.mp.	1.394.227
10	tumo?r*.mp.	4.378.993
11	malignan*.mp.	1.406.980
12	cancer*.mp.	5.149.654
13	carcinoma*.mp.	1.595.195
14	adenocarcinoma*.mp.	403.635
15	exp carcinoma/	1.710.280
16	exp malignant neoplasm/	5.047.693
17	exp adenoma/	172.660
18	exp colon cancer/	142.862
19	exp colon carcinoma/	42.495
20	exp rectum cancer/	68.118

21	exp rectum carcinoma/	18.856
22	exp colon tumor/	193.049
23	exp colon adenoma/	6.779
24	exp rectum tumor/	89.756
25	exp rectum adenoma/	3.524
26	exp Pembrolizumab/	54.246
27	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.rn.	56.164
28	26 or 27	56.164
29	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	7.867.869
30	8 and 29	707.257
31	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 30	723.364
32	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2.792.691
33	28 and 31 and 32	539

Tabelle (Anhang) 8: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – Pembrolizumab

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.09.2025	
Zeitsegment	1946 bis 5. September 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [38]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Colorectal Neoplasms/	259.101
2	exp Colonic Neoplasms/	86.317
3	exp Rectal Neoplasms/	57.927
4	(colorect* or colon or rect*).mp.	651.939
5	colorectal carc*.mp.	22.379

6	colorectal canc*.mp.	160.349
7	CRC.mp.	59.909
8	neoplas*.mp.	3.655.078
9	tumo?r*.mp.	2.786.972
10	malignan*.mp.	782.402
11	carcinoma*.mp.	1.104.963
12	cancer*.mp.	2.629.332
13	adenocarcinoma*.mp.	302.939
14	exp Carcinoma/	778.939
15	exp Neoplasms/	4.153.363
16	exp Adenoma/	112.055
17	1 or 2 or 3 or 5 or 6 or 7	315.420
18	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	5.813.004
19	17 or (4 and 18)	676.602
20	pembrolizumab.mp.	12.546
21	Keytruda.mp.	194
22	(MK-3475 or MK3475 or MK 3475).mp.	67
23	(SCH-900475 or SCH900475 or SCH 900475).mp.	2
24	1374853-91-4.rn.	0
25	20 or 21 or 22 or 23 or 24	12.578
26	randomized.mp.	1.154.456
27	randomized controlled trial.pt.	645.604
28	placebo.mp.	270.434
29	26 or 27 or 28	1.229.709
30	19 and 25 and 29	41

Tabelle (Anhang) 9: Bibliografische Literaturrecherche in CENTRAL – Pembrolizumab

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.09.2025	
Zeitsegment	Bis August 2025	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Colorectal Neoplasms/	8.421
2	Colonic Neoplasms/	2.522
3	Rectal Neoplasms/	2.780
4	colorectal carc*.mp.	1.397
5	colorectal canc*.mp.	17.330
6	(colorect* or colon* or rect*).mp.	76.449
7	CRC.mp.	4.315
8	neoplas*.mp.	129.558
9	tumo?r*.mp.	101.958
10	malignan*.mp.	36.812
11	carcinoma*.mp.	55.253
12	cancer*.mp.	223.288
13	adenocarcinoma*.mp.	14.679
14	exp Carcinoma/	20.545
15	exp Neoplasms/	128.447
16	exp Adenocarcinoma/	11.581
17	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 7	24.031
18	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	307.962
19	6 and 18	37.628
20	17 or 19	38.286
21	(Pembrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp	4.135

22	20 and 21	185
----	-----------	-----

Tabelle (Anhang) 10: Eingeschlossene Treffer der Literaturrecherche für Pembrolizumab nach Abgleich der Einschlüsse für Nivolumab + Ipilimumab

Nr.	Titel	Identifizier	Vergleichstherapie
1	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Chinese Participants With Stage IV Colorectal Cancer (MK-3475-C66)		Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
2	Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 5-year follow-up from the randomized phase III KEYNOTE-177 study.	10.1016/j.annonc.2024.11.012	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
3	Pembrolizumab in Asian patients with microsatellite-instability-high/mismatch-repair-deficient colorectal cancer.	10.1111/cas.15650	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
4	Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study.	10.1016/S1470-2045%2822%2900197-8	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
5	Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial.	10.1016/S1470-2045%2821%2900064-4	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
6	Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer.	10.1056/NEJMoa2017699	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
7	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177).	NCT02563002	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
8	KEYNOTE-177: phase 3, open-label, randomized study of first-line pembrolizumab (Pembro) versus investigator-choice chemotherapy for mismatch repair-deficient (dMMR) or microsatellite instability-high (MSI-H) metastatic colorectal carcinoma (mCRC)	10.1200/jco.2018.36.4suppl.tps877	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
9	KEYNOTE-177: phase III randomized study of pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high advanced colorectal cancer	10.1200/JCO.2021.39.3suppl.6	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
10	Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: the phase 3 KEYNOTE- 177 Study	10.1200/JCO.2020.38.18suppl.LBA4	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe

Nr.	Titel	Identifizier	Vergleichstherapie
11	KEYNOTE-177: randomized phase III study of pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high metastatic colorectal carcinoma		Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
12	KEYNOTE-177: first-line, open-label, randomized, phase 3 study of pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high metastatic colorectal carcinoma		Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
13	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177)		Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
14	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Chemotherapy in Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Stage IV Colorectal Carcinoma		Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
15	Pembrolizumab vs Chemotherapy in Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Stage IV Colorectal Cancer		Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe

Ergebnisse der Suche in Studienregistern

Neben der bibliografischen Literaturrecherche wurde am 8. September 2025 eine Suche nach relevanten Studien in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov/) (<https://www.clinicaltrials.gov/>), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>) und EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) durchgeführt, die jeweils unter Verwendung spezifisch angepasster Suchstrategien erfolgte. In jeder Datenbank wurden zwei separate Suchen durchgeführt, bei der als Intervention entweder Pembrolizumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab festgelegt wurde.

Die Suche für Nivolumab + Ipilimumab ergab insgesamt 82 Treffer. Dabei wurden 13 relevante Treffer identifiziert, die als Grundlage für einen indirekten Vergleich mit Pembrolizumab potenziell infrage kommen.

Die Suche für Pembrolizumab ergab insgesamt 312 Treffer. Dabei wurden 6 relevante Treffer identifiziert, allesamt zur Studie KEYNOTE-177, mit denen die Fragestellung dieses Dossiers beantwortet werden kann.

Nach Durchführung der bibliografischen Literaturrecherche verbleiben die zwei Studien KEYNOTE-177 (Pembrolizumab) und CA209-8HW (Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab) zur Beantwortung der Fragestellung anhand eines indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator „Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe“.

Trefferzahlen der Studienregistersuche für Nivolumab + Ipilimumab

Tabelle (Anhang) 11: Suchstrategie der Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov – Nivolumab + Ipilimumab

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.09.2025
Eingabeoberfläche	Eingabefeld, <i>Other Terms</i>
Suchstrategie	(colon OR colorectal OR rectal OR colonic) AND (Nivolumab OR Opdivo OR ONO-4538 OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR NIVO) AND (Ipilimumab OR Yervoy OR Medarex OR BMS-734016 OR MDX-010 OR MDX-101 OR MDX-CTLA-4)
Treffer	61

Tabelle (Anhang) 12: Suchstrategie der Recherche im Studienregister EU Clinical Trials Register – Nivolumab + Ipilimumab

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.09.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(colon OR colorectal OR rectal OR colonic) AND (Nivolumab OR Opdivo OR ONO-4538 OR BMS-936558* OR BMS936558* OR MDX-1106 OR MDX1106 OR NIVO) AND (Ipilimumab OR Yervoy OR Medarex OR BMS-734016 OR BMS734016 OR "BMS 734016" OR MDX-010 OR MDX010 OR MDX101)
Treffer	14

Tabelle (Anhang) 13: Suchstrategie der Recherche im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal – Nivolumab + Ipilimumab

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialssearch.who.int/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	08.09.2025
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	((Nivolumab OR Opdivo OR ONO-4538 OR BMS-936558 OR MDX1106) AND (Ipilimumab OR Yervoy OR BMS-734016 OR MDX-010 OR MDX-101)) AND (colorectal OR rectum OR colon)
Treffer	7

Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) für Nivolumab + Ipilimumab

Tabelle (Anhang) 14: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit Nivolumab + Ipilimumab – ClinicalTrials.gov

Nr.	Titel	Identifizier	Ausschlussgrund
1	Regorafenib, Ipilimumab and Nivolumab for the Treatment of Chemotherapy Resistant Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer	NCT04362839	A1
2	VX15/2503 and Immunotherapy in Resectable Pancreatic and Colorectal Cancer	NCT03373188	A1
3	Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With HIV Associated Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma or Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery	NCT02408861	A1
4	An Investigational Immuno-therapy Study Of Nivolumab In Combination With Trametinib With Or Without Ipilimumab In Participants With Previously Treated Cancer of the Colon or Rectum That Has Spread	NCT03377361	A1
5	Testing Nivolumab With or Without Ipilimumab in Deficient Mismatch Repair System (dMMR) Recurrent Endometrial Carcinoma	NCT05112601	A1
6	Testing Nivolumab and Ipilimumab With Short-Course Radiation in Locally Advanced Rectal Cancer	NCT04751370	A2
7	Nivolumab+Ipilimumab+RT in MSS mCRC	NCT04575922	A1
8	A Study of Nivolumab Alone or Nivolumab Combination Therapy in Colon Cancer That Has Come Back or Has Spread	NCT02060188	A2
9	Immunotherapy in Patients With Early dMMR Rectal Cancer	NCT05732389	A1
10	NIVOLUMAB Plus IPILIMUMAB and TEMOZOLOMIDE in Microsatellite Stable, MGMT Silenced Metastatic Colorectal Cancer	NCT03832621	A2
11	Combination Immunotherapy in Rare Cancers Under Investigation	NCT04969887	A1
12	Nivolumab and Ipilimumab in Anti-PD1-Resistant dMMR/MSI mCRC	NCT05310643	A1
13	PhII Trial Panitumumab, Nivolumab, Ipilimumab in Kras/Nras/BRAF Wild-type MSS Refractory mCRC	NCT03442569	A1
14	A Study of a Personalized Neoantigen Cancer Vaccine	NCT03639714	A2
15	BIOLUMA: Biomarkers for Nivolumab and Ipilimumab and Evaluation of the Combination in Lung Cancer	NCT03083691	A1
16	Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Sarcoma That Cannot Be Removed by Surgery	NCT02500797	A1
17	Lung-MAP: Nivolumab With or Without Ipilimumab as Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer and No Matching Biomarkers	NCT02785952	A1
18	Dabrafenib and Trametinib Followed by Ipilimumab and Nivolumab or Ipilimumab and Nivolumab Followed by Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAFV600 Melanoma	NCT02224781	A1
19	Neoadjuvant Chemoradiotherapy With Sequential Ipilimumab and Nivolumab in Rectal Cancer	NCT04124601	A2

Nr.	Titel	Identifier	Ausschlussgrund
20	A Phase II Study Evaluating an Organ Preservation Strategy Using Immune Checkpoint Blockade for Participants With Primary Colorectal or Gastroesophageal Cancer	NCT06410534	A1
21	A Study of Oral 7HP349 (Alintegimod) in Combination with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy	NCT06362369	A2
22	Pooled Mutant KRAS-Targeted Long Peptide Vaccine Combined With Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Resected Mismatch Repair Protein (MMR-p) Colorectal and Pancreatic Cancer	NCT04117087	A2
23	Cadonilimab for PD-1/PD-L1 Blockade-refractory, MSI-H/dMMR, Advanced Colorectal Cancer	NCT05426005	A1
24	Study to Nivolumab Following Preoperative Chemoradiotherapy	NCT02948348	A1
25	A Study of a Personalized Cancer Vaccine Targeting Shared Neoantigens	NCT03953235	A2
26	Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibition and Novel IO Combinations in Early-stage Colon Cancer	NCT03026140	A1
27	Nivolumab and Ipilimumab and Radiation Therapy in MSS and MSI High Colorectal and Pancreatic Cancer	NCT03104439	A2
28	Ipilimumab, Maraviroc and Nivolumab in Advanced Metastatic Colorectal and Pancreatic Cancer the LUMINESCENCE Trial	NCT04721301	A2
29	A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of NKTR-214 in Combination With Nivolumab and Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Select Advanced Solid Tumors	NCT02983045	A2
30	Study of Intratumoral Ipilimumab and TLR4 Agonist GLA-SE in Combination With Systemic Nivolumab and Chemotherapy	NCT03982121	A2
31	Study of SQZ-AAC-HPV in Patients With HPV16+ Recurrent, Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors	NCT04892043	A2
32	Intratumoral Tilsotolimod, a TLR-9 Agonist, Together With Intratumoral Ipilimumab and Intravenous Nivolumab in Patients With Advanced Cancers	NCT04270864	A2
33	Study of XL092 in Combination With Immuno-Oncology Agents in Subjects With Solid Tumors	NCT05176483	A2
34	Prophylactic Mesalamine to Prevent Colitis Following Treatment With Ipilimumab/Nivolumab (Ipi/Nivo)	NCT05663775	A1
35	Study of Binimetinib + Nivolumab Plus or Minus Ipilimumab in Patients With Previously Treated Microsatellite-stable (MSS) Metastatic Colorectal Cancer With RAS Mutation	NCT03271047	A1
36	Development and Analysis of a Stool Bank for Cancer Patients	NCT04291755	A5
37	Study of SQZ-PBMC-HPV in Patients With HPV16+ Recurrent, Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors	NCT04084951	A2
38	FOLFOX + Immunotherapy With Intrahepatic Oxaliplatin for Patients With Metastatic Colorectal Cancer	NCT04430985	A2
39	Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies	NCT03126110	A2
40	A Study Exploring the Safety and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies	NCT03241173	A2
41	Identification of Predictive Parameters for Colitis in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy.	NCT02600143	A1
42	Adoptive Cell Therapy Following a Non-myeloablative, Lymphodepleting Induction Regimen in Metastatic Melanoma Patients	NCT03166397	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschlussgrund
43	The Sagittarius Trial	NCT06490536	A1
44	Neoadjuvant Treatment With mFOLFOXIRI Plus Cadonilimab (AK104) Versus mFOLFOX6 in Locally Advanced Colorectal Cancer	NCT05571644	A2
45	Safety and Efficacy of NEO212 in Patients with Astrocytoma IDH-mutant, Glioblastoma IDH-wildtype or Brain Metastasis	NCT06047379	A1
46	IL2 Imaging in Metastatic Melanoma	NCT02922283	A1
47	Neoadjuvant Tisleizumab(BGB-A317) for dMMR/MSI-H Non-late Stage CRC Patients Before Surgery	NCT06262581	A1
48	Evaluating Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitor in Advanced Solid Tumors	NCT04157985	A2
49	Study of IMM 101 in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic or Unresectable Cancer	NCT03009058	A2
50	Iparomlimab/Tuvonralimab Integrating With Total Neoadjuvant Therapy for pMMR/MSS Locally Advanced Rectal Cancer (IT-TNT)	NCT07026422	A1
51	Different Cycles of Preoperative Neoadjuvant Sintilimab in Mismatch-repair Deficient/microsatellite Instability-high, Locally Advanced Colorectal Cancer	NCT06698757	A2
52	Investigation of Circulating Tumor Cells From Cancer Patients Undergoing Radiation Therapy	NCT02449837	A1
53	Testing the Combination of Two Immunotherapy Drugs (Nivolumab and Ipilimumab) in Children, Adolescent, and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Cancers That Have an Increased Number of Genetic Changes, The 3CI Study	NCT04500548	A1
54	Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Refractory Metastatic Anal Canal Cancer	NCT02314169	A1
55	Retrospective Study on the Use of Immunotherapy in Patients With MSI-H Metastatic Colorectal Cancer	NCT04612309	A5

Tabelle (Anhang) 15: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit Nivolumab + Ipilimumab – EU-CTR

Nr.	Titel	Identifier	Ausschlussgrund
56	NIVOLUMAB plus IPILIMUMAB and TEMOZOLOMIDE in combination in microsatellite stable (MSS), MGMT silenced metastatic colorectal cancer (mCRC): the MAYA study.	2013-003939-30	A1
57	Neoadjuvant immune checkpoint inhibition and novel IO combinations in early-stage colon cancer	2016-002940-17	A1
58	Neoadjuvant Chemoradiotherapy with sequential Ipilimumab and Nivolumab in REctal cancer (CHINOREC): a prospective randomized, open-label, multicenter, phase II clinical trial	2016-004989-25	A2
59	Adoptive cell therapy across cancer diagnoses	2017-002323-25	A2
60	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies.	2018-000040-26	A2
61	FOLFOX + Immunotherapy with intrahepatic administration of oxaliplatin for patients with multiple non-resectable liver metastasis from colorectal cancer.	2018-004299-37	A2

Nr.	Titel	Identifizier	Ausschlussgrund
62	Prospective randomized clinical trial assessing the tolerance and clinical benefit of fecal transplantation in patients with melanoma treated with CTLA-4 and PD1 inhibitors	2019-003865-17	A1
63	A Study Of Nivolumab In Combination With Trametinib With Or Without Ipilimumab In Participants With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancers	2020-002932-64	A1
64	A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab alone, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or an Investigator's Choice Chemotherapy in Participants with Microsatellite Instability High (MSI-...)	2021-005146-15	A1
65	Nivolumab and ipilimumab in patients with dMMR and/or MSI metastatic colorectal cancer resistant to anti-PD1 monotherapy: An open-label phase II GERCOR trial (NIPIRESCUE)	2017-002442-72	A1

Tabelle (Anhang) 16: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit Nivolumab + Ipilimumab – ICTRP

Nr.	Titel	Identifizier	Ausschlussgrund
66	- NIPIRESCUE_G-113	CTIS2024-516313-20-00	A1
67	Nivolumab and Ipilimumab in Patients With dMMR and/or MSI Metastatic Colorectal Cancer Resistant to Anti-PD1 Monotherapy: An Open-label Phase II GERCOR Trial (NIPIRESCUE)	NCT05310643	A1
68	An Open-label Phase 1b/2 Study of Binimetinib Administered in Combination With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Previously Treated Microsatellite-stable (MSS) Metastatic Colorectal Cancer With RAS Mutation	NCT03271047	A1
69	Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibition and Novel IO Combinations in Early-stage Colon Cancer (Amended Protocol of: Nivolumab, Ipilimumab and COX2-inhibition in Early Stage Colon Cancer: an Unbiased Approach for Signals of Sensitivity: The NICHE TRIAL)	NCT03026140	A1

Tabelle (Anhang) 17: Eingeschlossene Treffer der Registersuche für Nivolumab + Ipilimumab

Nr.	Titel	Identifizier	Vergleichstherapie
1	Nivolumab and Ipilimumab in Mucinous Colorectal and Appendiceal Tumors	NCT03693846	Nivolumab + Ipilimumab
2	Combined Immunotherapy and Radiosurgery for Metastatic Colorectal Cancer	NCT03507699	Nivolumab + Ipilimumab + Bestrahlung
3	Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors	NCT02834013	Nivolumab
4	Two Combination Treatment Regimens of Nivolumab and Ipilimumab in Patients With dMMR and / or MSI mCRC.	NCT04730544	Nivolumab + Ipilimumab (abweichende Dosierungen)

Nr.	Titel	Identifier	Vergleichstherapie
5	iRECIST Evaluation's Relevance for DCR in MMR/MSI Metastatic Colorectal Cancer Patients on Nivolumab and Ipilimumab	NCT03350126	Nivolumab + Ipilimumab (abweichende Dosierungen)
6	RECIST 1.1 and iRECIST evaluation for patients with deficient MMR and/or MSI Metastatic Colorectal Cancer treated with nivolumab and ipilimumab. A GERCOR open-label phase II study NIPICOL C17-01	2017-001830-24	Nivolumab + Ipilimumab (abweichende Dosierungen)
7	Identification of the optimal combination dosing schedule of nivolumab and ipilimumab in patients with dMMR and/or MSI metastatic colorectal cancer: A GERCOR open-label, randomized, non-comparative...	2017-003464-12	Nivolumab + Ipilimumab (abweichende Dosierungen)
8	A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent and Metastatic Microsatellite High (MSI-H) Colon Cancer	2019-004397-26	Nivolumab
9	Identification of the optimal combination dosing schedule of nivolumab and ipilimumab in patients with dMMR and/or MSI metastatic colorectal cancer: A GERCOR open-label, randomized, non-comparative, two-stage phase II trial (NIPISAFE)	2020-004366-19	Nivolumab + Ipilimumab (abweichende Dosierungen)
10	RECIST 1.1 and iRECIST evaluation for patients with deficient MMR and/or MSI Metastatic Colorectal Cancer treated with nivolumab and ipilimumab. A GERCOR open-label phase II study NIPICOL C17-01 - NIPICOL	2017-002442-72	Nivolumab + Ipilimumab (abweichende Dosierungen)
11	A Study of Nivolumab, Nivolumab Plus Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy for the Treatment of Participants With Deficient Mismatch Repair (dMMR)/Microsatellite Instability High (MSI-H) Metastatic Colorectal Cancer (mCRC)	NCT04008030	Nivolumab, Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
12	A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab alone, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or an Investigator's Choice Chemotherapy in Participants with Microsatellite Instability High (MSI-...	2020-004366-19	Nivolumab, Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
13	A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab Alone, Nivolumab in Combination With Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy in Participants With Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer	NCT04008030	Nivolumab, Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe

Trefferzahlen der Studienregistersuche für Pembrolizumab

Tabelle (Anhang) 18: Suchstrategie der Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov – Pembrolizumab

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.09.2025
Eingabeoberfläche	Eingabefeld, <i>Other Terms</i>
Suchstrategie	(colon OR colorectal OR rectal OR colonic) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475)
Treffer	250

Tabelle (Anhang) 19: Suchstrategie der Recherche im Studienregister EU Clinical Trials Register – Pembrolizumab

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.09.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(colon OR colorectal OR rectal OR colonic) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)
Treffer	42

Tabelle (Anhang) 20: Suchstrategie der Recherche im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal – Pembrolizumab

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	08.09.2025
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	(Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475) AND (colorectal OR rectum OR colon)
Treffer	20

Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) für Pembrolizumab

Tabelle (Anhang) 21: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit Pembrolizumab – ClinicalTrials.gov

Nr.	Titel	Identifizier	Ausschlussgrund
1	Phase I Study MK-3475 With Chemotherapy in Patients With Advanced GI Cancers	NCT02268825	A2
2	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158)	NCT02628067	A1
3	A Study of Enhancing Response to MK-3475 in Advanced Colorectal Cancer	NCT02512172	A2
4	Study of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy for Patients With Advanced Colorectal Cancer	NCT02375672	A2
5	Study of MK-3475 in Patients With Microsatellite Unstable (MSI) Tumors (Cohorts A, B and C)	NCT01876511	A3
6	Testing the PD-1 Antibody, MK3475, Given With Ziv-aflibercept in Patients With Advanced Cancer	NCT02298959	A2
7	Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Azacitidine in Subjects With Metastatic Colorectal Cancer	NCT03182894	A2
8	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers	NCT02178722	A2
9	Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164)	NCT02460198	A3
10	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001)	NCT02346955	A3
11	Regorafenib and Pembrolizumab in Treating Participants With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer	NCT03657641	A2
12	Pembrolizumab in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory High-Grade Gliomas, Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas, Hypermutated Brain Tumors, Ependymoma or Medulloblastoma	NCT02359565	A1
13	Rintatolimod and Pembrolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer	NCT04119830	A2

Nr.	Titel	Identifier	Ausschlussgrund
14	Pembrolizumab and Autologous Dendritic Cells for the Treatment of Refractory Colorectal Cancer (CRC)	NCT05518032	A2
15	Pembrolizumab in MMR-Proficient Metastatic Colorectal Cancer Pharmacologically Primed to Trigger Hypermutation Status	NCT03519412	A1
16	Preoperative Immunotherapy (Pembrolizumab) for Patients With Colorectal Cancer and Resectable Hepatic Metastases	NCT03844750	A1
17	Pembrolizumab + Poly-ICLC in MRP Colon Cancer	NCT02834052	A2
18	Study of MK-8353 in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Malignancies (MK-8353-013)	NCT02972034	A2
19	Galinpepimut-S in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Cancers	NCT03761914	A2
20	Safety and Efficacy of Vicriviroc (MK-7690) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced/Metastatic Microsatellite Stable (MSS) Colorectal Cancer (CRC) (MK-7690-046)	NCT03631407	A1
21	Pembrolizumab and XL888 in Patients With Advanced Gastrointestinal Cancer	NCT03095781	A2
22	Trial of Chemoradiation and Pembrolizumab in Patients With Rectal Cancer	NCT02586610	A2
23	Study of SNX281 in Subjects With Advanced Solid Tumors and Lymphoma	NCT04609579	A2
24	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy	NCT02432963	A1
25	Study of GVAX (With CY) and Pembrolizumab in MMR-p Advanced Colorectal Cancer	NCT02981524	A1
26	Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Binimetinib Alone or Pembrolizumab Plus Chemotherapy With or Without Binimetinib in Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Participants (MK-3475-651/KEYNOTE-651)	NCT03374254	A2
27	Efficacy and Safety Study of Navarixin (MK-7123) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors (MK-7123-034)	NCT03473925	A2
28	Cetuximab and Pembrolizumab in Treating Patients With Colorectal Cancer That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery	NCT02713373	A2
29	TATE and Pembrolizumab (MK3475) in mCRC and NSCLC	NCT04701476	A2
30	A Study of Encorafenib Plus Cetuximab Taken Together With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer	NCT05217446	A3
31	Pembrolizumab With Ataluren in Patients With Metastatic pMMR and dMMR Colorectal Carcinoma or Metastatic dMMR Endometrial Carcinoma: the ATAPEMBRO Study	NCT04014530	A2
32	A Study of GV20-0251 Monotherapy and GV20-0251 in Combination With Pembrolizumab in Participants With Solid Tumor Malignancies	NCT05669430	A2
33	Study of TU2218 in Combination With KEYTRUDA®(Pembrolizumab) in Patients With Advanced Solid Tumors	NCT05784688	A2
34	A Phase 2 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Azacitidine in Subjects With Chemo-refractory Metastatic Colorectal Cancer	NCT02260440	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschlussgrund
35	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer (CRC)	NCT02437136	A1
36	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Previously Treated Participants With Select Solid Tumors (MK-7902-005/E7080-G000-224/LEAP-005)	NCT03797326	A1
37	Pembrolizumab, Capecitabine, and Bevacizumab for Treating Colorectal Cancer	NCT03396926	A2
38	Dose-escalation Study of Birinapant and Pembrolizumab in Solid Tumors	NCT02587962	A2
39	MNK Inhibitor AUM001 in Combination With Either Pembrolizumab or Irinotecan to Treat Metastatic Colorectal Cancer	NCT05462236	A2
40	Pembrolizumab in Metastatic Anal Cancer	NCT02919969	A3
41	Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors	NCT05311618	A2
42	Fecal Microbiota Transplant and Re-introduction of Anti-PD-1 Therapy (Pembrolizumab or Nivolumab) for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in Anti-PD-1 Non-responders	NCT04729322	A1
43	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors	NCT02646748	A2
44	Clinical Trial of TB511 in Advanced Solid Tumors	NCT06400160	A3
45	Pembrolizumab in Early Stage Colon Cancer	NCT04231526	A1
46	Study of Lenvatinib (MK-7902/E7080) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Standard of Care in Participants With Metastatic Colorectal Cancer (MK-7902-017/E7080-G000-325/LEAP-017)	NCT04776148	A2
47	NT-17 (Efineptakin Alfa) in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors	NCT04332653	A2
48	AN0025 and Pembrolizumab Combination in Advanced Solid Tumors	NCT04432857	A2
49	Olaptesed (NOX-A12) Alone and in Combination With Pembrolizumab in Colorectal and Pancreatic Cancer	NCT03168139	A2
50	Window of Opportunity Study in Colorectal Cancer	NCT03984578	A2
51	Study of WM-A1-3389 in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors and Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-E90/KEYNOTE-E90)	NCT05872867	A2
52	A Study of Coformulated Favezelimab/Pembrolizumab (MK-4280A) Versus Standard of Care in Subjects With Previously Treated Metastatic PD-L1 Positive Colorectal Cancer (MK-4280A-007)-China Extension Study	NCT05600309	A2
53	Study of NGM707 As Monotherapy and in Combination with Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies	NCT04913337	A2
54	ADG126 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors	NCT05405595	A2
55	Evaluation of Co-formulated Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) Versus Other Treatments in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Cancer (CRC) (MK-1308A-008/KEYSTEP-008)	NCT04895722	A3

Nr.	Titel	Identifizier	Ausschlussgrund
56	Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting.	NCT04795661	A1
57	Response to Immunotherapy in MMR-deficient Localized Colon Cancer	NCT05662527	A1
58	NEOadjuvant Pembrolizumab In Stratified Medicine - ColoRectal Cancer	NCT05197322	A1
59	Pembrolizumab in Combination With Ibrutinib for Advanced, Refractory Colorectal Cancers	NCT03332498	A1
60	An Open-Label Study of INV-1120 As a Single Agent and in Combination with Pembrolizumab in Adult Patients with Advanced Solid Tumors	NCT04443088	A2
61	Grapiprant and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Progressive MSS Colorectal Cancer	NCT03658772	A1
62	Neoadjuvant Pembrolizumab With a Watch-and-wait Strategy for dMMR/MSI-H Localized Colon Cancer: PREMICES Study.	NCT06646445	A1
63	Study to Test How Well Patients With Advanced Solid Tumors Respond to Treatment With the Elimusertib in Combination With Pembrolizumab, to Find the Optimal Dose for Patients, How the Drug is Tolerated and the Way the Body Absorbs, Distributes and Discharges the Drug	NCT04095273	A2
64	Study Assessing MTD, Safety, Tolerability, PK and Anti-tumor Effects of LNS8801alone and with Pembrolizumab	NCT04130516	A2
65	A Beta-only IL-2 ImmunoTherapy Study	NCT05086692	A2
66	Vaccine Therapy Plus Pembrolizumab in Treating Advanced Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cavity Cancer	NCT05920798	A1
67	A Study of mRNA-5671/V941 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (V941-001)	NCT03948763	A2
68	CD8+ T Cell Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Gastrointestinal Tumors	NCT02757391	A2
69	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab or Pembrolizumab and NGM438 in Advanced or Metastatic Solid Tumors	NCT05215574	A2
70	A Study of E7386 in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Participants With Selected Solid Tumors	NCT05091346	A1
71	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of INCB001158 Plus Epacadostat, With or Without Pembrolizumab, in Advanced Solid Tumors	NCT03361228	A2
72	A Safety, Tolerability and Efficacy Study of NC410 Plus Pembrolizumab in Participants with Advanced Unresectable or Metastatic Solid Tumors	NCT05572684	A2
73	Pembrolizumab In Combination With Debio 1143 In Pancreatic and Colorectal Advanced/Metastatic Adenocarcinoma	NCT03871959	A1
74	Pembrolizumab for Locally Advanced, Irresectable, Non-metastatic DMMR Colorectal Cancers	NCT05131919	A1
75	A Study of XmAb®22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors	NCT03849469	A2
76	Regorafenib in Combination With Pembrolizumab or Pembrolizumab for MSI-H Colorectal Cancer	NCT06006923	A3
77	A Study of Coformulated Favezelimab/Pembrolizumab (MK-4280A) Versus Standard of Care in Subjects With Previously Treated Metastatic PD-L1 Positive Colorectal Cancer (MK-4280A-007)	NCT05064059	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschlussgrund
78	Phase 1, First-in-human, Dose-finding and Expansion Study to Evaluate XmAb®808 in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors	NCT05585034	A2
79	Study of ONCR-177 Alone and in Combination With PD-1 Blockade in Adult Subjects With Advanced and/or Refractory Cutaneous, Subcutaneous or Metastatic Nodal Solid Tumors or With Liver Metastases of Solid Tumors	NCT04348916	A2
80	Biological Tumor Infiltrating Lymphocytes Therapy With Immunotherapy for Colon and Rectum Cancer	NCT06530303	A1
81	Neoadjuvant ADG126 and Pembrolizumab in Locally Advanced Colorectal Cancer	NCT06846268	A1
82	Neo-adjuvant Pembrolizumab and Radiotherapy in Localised MSS Rectal Cancer	NCT04109755	A1
83	A Study of SOT101 in Combination With Pembrolizumab to Evaluate the Efficacy and Safety in Patients With Selected Advanced Solid Tumors	NCT05256381	A2
84	The Evaluation of PC14586 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring a TP53 Y220C Mutation (PYNACLE)	NCT04585750	A2
85	A Phase 1/2 Safety Study of Intratumorally Dosed INT230-6	NCT03058289	A2
86	Safety and Efficacy of Intra-Arterial and Intra-Tumoral Ad-p53 With Capecitabine (Xeloda) or Anti-PD-1 in Liver Metastases of Solid Tumors and Recurrent Head and Neck Squamous Cell Cancer	NCT02842125	A1
87	GI-101 as a Single Agent or in Combination With Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Advanced Solid Tumors	NCT04977453	A2
88	A Phase 1a/1b FIH Study of PY159 and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors	NCT04682431	A2
89	A Study of Safety and Efficacy of KFA115 Alone and in Combo With Pembrolizumab in Patients With Select Advanced Cancers	NCT05544929	A2
90	A Study of PARG Inhibitor IDE161 in Participants With Advanced Solid Tumors	NCT05787587	A2
91	Special Combination of BBI608 and Pembrolizumab	NCT02851004	A2
92	A Study of Evorpcept (ALX148) With Cetuximab and Pembrolizumab for Refractory Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer	NCT05167409	A1
93	A Study of ASP1951 in Subjects With Advanced Solid Tumors	NCT03799003	A2
94	Pembrolizumab and Olaparib in Homologous-recombination Deficient (HRD) Advanced Colorectal Cancer (CRC).	NCT05201612	A2
95	Personalized Peptide Vaccine in Treating Patients With Advanced Pancreatic Cancer or Colorectal Cancer	NCT02600949	A2
96	Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Solid Tumors (MK-6482-016)	NCT04976634	A2
97	Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected Into Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab MK-3475-611/Keynote-611	NCT02509507	A2
98	Pembrolizumab and Odetiglucon in Liver Predominant Metastatic Colorectal Adenocarcinoma	NCT07082439	A1
99	A Study of SAR444245 Combined With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Participants With Gastrointestinal Cancer (Master Protocol) (Pegathor Gastrointestinal 203)	NCT05104567	A2

Nr.	Titel	Identifier	Ausschlussgrund
100	PI Pembro in Combination With Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Metastatic Colorectal Cancer	NCT02837263	A1
101	Pembrolizumab and Disitamab Vedotin in HER2-expressing Metastatic Colorectal Cancer	NCT05333809	A2
102	Phase I Dose Escalation Study for VIP152 in Patients With Advanced Cancer	NCT02635672	A2
103	Study of Pembrolizumab With Pemetrexed and Oxaliplatin in Chemo-Refractory Metastatic Colorectal Cancer Patients	NCT03626922	A1
104	Study of Pembrolizumab, Binimetinib, and Bevacizumab in Patients With Refractory Colorectal Cancer	NCT03475004	A2
105	A Study in People With Colorectal Cancer to Test Whether Ezabenlimab or Pembrolizumab in Combination With BI 765063 Lead to Side Effects or Delays in Surgery	NCT05446129	A1
106	Assess the Efficacy of Pembrolizumab Plus Radiotherapy or Ablation in Metastatic Colorectal Cancer Patients	NCT02437071	A3
107	A Study of AMG 355 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors	NCT06131398	A2
108	Exploratory Study of TG02-treatment as Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab to Assess Safety and Immune Activation in Patients With Locally Advanced Primary and Recurrent Oncogenic RAS Exon 2 Mutant Colorectal Cancer	NCT02933944	A1
109	Study of Pembrolizumab, Carboplatin, Paclitaxel, and Radiation for the Treatment of Early-Stage Anal Cancer	NCT06493019	A1
110	Pembrolizumab (Anti-PD-1) and AMG386 (Angiopoietin-2 (Ang-2) in Patients With Advanced Solid Tumor	NCT03239145	A2
111	A Study of PY314 in Subjects With Advanced Solid Tumors	NCT04691375	A2
112	Electroporation and Immunotherapy in Metastatic Colorectal Cancer	NCT05609656	A2
113	Veliparib, Pembrolizumab, and Combination Chemotherapy in Treating Patient With Locally Advanced Rectal Cancer	NCT02921256	A3
114	A Clinical Trial of KVA12123 Treatment Alone and in Combination With Pembrolizumab In Advanced Solid Tumors (VISTA-101)	NCT05708950	A2
115	A Study to Evaluate the Safety and Therapeutic Activity of GI-102 As a Single Agent and in Combination with Conventional Anti-cancer Drugs, Pembrolizumab or Trastuzumab Deruxtecan(T-DXd) in Patients with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE-G08)	NCT05824975	A2
116	Combined PD-1 and CCR5 Inhibition for the Treatment of Refractory Microsatellite Stable mCRC	NCT03274804	A1
117	Combining Intratumoral Flu Vaccine and Systemic Pembrolizumab in Patients With Early pMMR Colorectal Cancer	NCT05909423	A1
118	Study of BO-112 With Pembrolizumab for Colorectal or Gastric/GEJ Cancer With Liver Metastasis	NCT04508140	A2
119	Lenvatinib and Pembrolizumab to Treat Patients With Anal or Rectum Cancer That Has Gotten Worse After Initial Treatment	NCT06669572	A1
120	Vactosertib in Combination with Pembrolizumab in Metastatic Colorectal or Gastric Cancer	NCT03724851	A2
121	CapeOX Combined With Bevacizumab Plus Anti-PD1 Antibody as Neoadjuvant Therapy for Microsatellite Stable Locally Advanced Rectal Cancer	NCT05585814	A1
122	A Study of ASP1570 Alone or in Combination With Pembrolizumab or Standard Therapies in Adults With Solid Tumors	NCT05083481	A2

Nr.	Titel	Identifier	Ausschlussgrund
123	A Study of TBio-4101 (TIL) and Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors	NCT05576077	A2
124	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors	NCT03775850	A1
125	Trial Of Pembrolizumab And Nintedanib	NCT02856425	A2
126	Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC	NCT04140526	A2
127	Phase 1b/II Trial of Pembrolizumab Plus IMRT in Stage III/IV Carcinoma of Anus	NCT04046133	A2
128	Safety and Efficacy Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer	NCT02713529	A2
129	Study of Healthy Donor FMT (hdFMT) and Pembrolizumab in Relapsed/Refractory (R/R) PD-L1 Positive NSCLC	NCT05669846	A1
130	Phase 1a/1b Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors	NCT04344795	A2
131	Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Advanced Cancer	NCT02318901	A2
132	The Study on the Efficacy and Safety of Lactobacillus Johnsonii in Combination with CapeOX and Pembrolizumab for the Treatment of MSS/pMMR Metastatic Colorectal Cancer.	NCT06823323	A1
133	CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers	NCT03454451	A2
134	Apatinib With Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Malignancies	NCT03407976	A1
135	Study of TBio-6517 Given Alone or in Combination With Pembrolizumab in Solid Tumors	NCT04301011	A2
136	A Phase 1 Study of PLN-101095 in Adults With Advanced or Metastatic Solid Tumors	NCT06270706	A2
137	MicroOrganoSphere (MOS) Drug Screen Pilot Trial in Colorectal Cancer	NCT05189171	A2
138	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Selinexor With or Without Pembrolizumab Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer With RAS Mutations	NCT04854434	A2
139	A Study of VET3-TGI in Patients With Solid Tumors	NCT06444815	A2
140	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Cancer	NCT01174121	A2
141	Safety and Feasibility of PD-1 Blockade in the Treatment of dMMR or MSI-H Rectal Cancer	NCT04357587	A3
142	Phase II Study of Pembrolizumab in Combination With Lenvatinib in Patients With TNBC, NSCLC, and Other Tumor Types and Brain Metastases	NCT05064280	A2
143	A First-in-human, Phase I, Open-label, Multicenter Study of NM1F(Anti-PVRIG) in Patients With Advanced Solid Tumors	NCT05746897	A2
144	Study of Pembrolizumab Treatment After CYAD-101 With FOLFOX Preconditioning in Metastatic Colorectal Cancer	NCT04991948	A2
145	Study of Nanrilkefusp Alfa Alone and With Pembrolizumab in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors	NCT04234113	A2
146	Isunakinra Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Colorectal Cancer (MSS)	NCT06634875	A1
147	A Clinical Study of MK-2870 Alone or With Other Treatments to Treat Gastrointestinal Cancers (MK-9999-02A)	NCT06428409	A2

Nr.	Titel	Identifier	Ausschlussgrund
148	Association of Pembrolizumab Infusion Time and Efficacy in Patients With Non-metastatic Triple-negative Breast Cancer (TNBC) Treated With Neoadjuvant Chemotherapy and Immunotherapy	NCT06418139	A1
149	Study of HRO761 Alone or in Combination in Cancer Patients With Specific DNA Alterations Called Microsatellite Instability or Mismatch Repair Deficiency.	NCT05838768	A2
150	Development and Analysis of a Stool Bank for Cancer Patients	NCT04291755	A1
151	A Study of CF33-hNIS (VAXINIA), an Oncolytic Virus, as Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab in Adults With Metastatic or Advanced Solid Tumors	NCT05346484	A2
152	Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination with Bevacizumab + CapeOX in the Neoadjuvant Treatment of RAS-mutated, BRAF Wild-type, Microsatellite-stabilized, Locally Advanced Colorectal Cancer	NCT06550453	A1
153	Efficacy of Immunotherapy Plus a Drug in Patients With Progressive Advanced Mucosal Cancer of Different Locations	NCT04357873	A2
154	A Dose Escalation/Expansion Study of ERAS-601 in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors	NCT04670679	A2
155	Testing the Addition of a Type of Drug Called Immunotherapy to the Usual Chemotherapy Treatment for Non-small Cell Lung Cancer, an ALCHEMIST Treatment Trial (Chemo-IO [ACCIO])	NCT04267848	A1
156	CGX1321 in Subjects With Advanced Solid Tumors and CGX1321 With Pembrolizumab or Encorafenib + Cetuximab in Subjects With Advanced GI Tumors (Keynote 596)	NCT02675946	A2
157	Pembrolizumab TX-naive Distant Mets Melanoma and Use of (C11-AMT) PET at Baseline as Imaging Biomarker	NCT03089606	A1
158	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors	NCT03621982	A2
159	Tucatinib Plus Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy or Pembrolizumab-containing Combinations for HER2+ Gastrointestinal Cancers	NCT04430738	A2
160	Phase 1/2 Study of MRTX849 in Patients With Cancer Having a KRAS G12C Mutation KRYSTAL-1	NCT03785249	A2
161	A Phase 1, First-in-human Study of OKN4395 and Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors	NCT06789172	A2
162	Study of Safety and Tolerability of BCA101 Monotherapy and in Combination Therapy in Patients With EGFR-driven Advanced Solid Tumors	NCT04429542	A2
163	A Study of ADXS-NEO Expressing Personalized Tumor Antigens	NCT03265080	A2
164	Azacitidine Combined With Pembrolizumab and Epcadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors (ECHO-206)	NCT02959437	A2
165	A Study of ASP1012 in Adults With Solid Tumors	NCT06171178	A2
166	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors	NCT02903914	A2
167	CAR-macrophages for the Treatment of HER2 Overexpressing Solid Tumors	NCT04660929	A1
168	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors	NCT02952989	A2
169	Efficacy and Safety Study of Tisotumab Vedotin for Patients With Solid Tumors	NCT03485209	A2

Nr.	Titel	Identifier	Ausschlussgrund
170	A Study of Dazostinag as Single Agent and Dazostinag in Combination With Pembrolizumab in Adults With Advanced or Metastatic Solid Tumors	NCT04420884	A2
171	A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of RO7502175 as a Single Agent and in Combination With Checkpoint Inhibitor in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors	NCT05581004	A2
172	A Study of TAK-981 Given With Pembrolizumab in Participants With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors	NCT04381650	A2
173	COM902 (A TIGIT Inhibitor) in Subjects With Advanced Malignancies	NCT04354246	A2
174	AMG 410 Alone and in Combination With Other Agents in Participants With KRAS Altered Advanced or Metastatic Solid Tumors	NCT07094113	A2
175	A Study to Learn About the Study Medicine PF-07985045 When Given Alone or With Other Anti-cancer Therapies in People With Advanced Solid Tumors That Have a Change in a Gene.	NCT06704724	A2
176	Sequential Immunochemotherapy Treatment with Pembrolizumab Plus Dendritic Cell (DC) Vaccine Followed by Trifluridine/Tipiracil Plus Bevacizumab in Refractory Mismatch-repair-proficient (pMMR) or Microsatellite-stable (MSS) Metastatic Colorectal Cancer	NCT06522919	A1
177	Prospective National Cohort Evaluating Predictive Biomarkers of Resistance to Immunotherapy in Patients With MSI/dMMR Metastatic Colorectal Cancer (CORESIM)	NCT06353854	A3
178	START: Safety and Anti-Tumor Activity of PeptiCRAd-1 in Treatment of Cancer	NCT05492682	A2
179	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies	NCT03329950	A2
180	Chemotherapy and Immunotherapy as Treatment for MSS Metastatic Colorectal Cancer With High Immune Infiltrate	NCT04262687	A1
181	Study of LY3537982 in Cancer Patients With a Specific Genetic Mutation (KRAS G12C)	NCT04956640	A2
182	Regorafenib Plus Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors in Patients With Advanced Colorectal Cancer	NCT04771715	A2
183	A Study to Learn About the Study Medicine PF-07934040 When Given Alone or With Other Anti-cancer Therapies in People With Advanced Solid Tumors That Have a Genetic Mutation.	NCT06447662	A2
184	Cadonilimab for PD-1/PD-L1 Blockade-refractory, MSI-H/dMMR, Advanced Colorectal Cancer	NCT05426005	A2
185	Phase Ib Study of CBP-1019 in Combination With FOLFOX +/- Bevacizumab, Pembrolizumab, or Enzalutamide for Metastatic TRPV6-overexpressing Solid Tumors of Epithelial Origin	NCT06576037	A2
186	Study of JK08 in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Cancer	NCT05620134	A2
187	Assessment of Short Immunotherapy After Radical Surgery of High-risk Malignant Melanoma	NCT06488482	A1
188	Fruquintinib and Pirfenidone in Combination With Anti-PD-1 Antibody in Advanced or Metastatic pMMR/MSS Colorectal Carcinoma	NCT06484153	A1
189	NUC-3373 in Combination With Other Agents in Patients With Advanced Solid Tumours	NCT05714553	A2
190	Identification of Predictive Parameters for Colitis in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy.	NCT02600143	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschlussgrund
191	Study of CRX100 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Malignancies	NCT04282044	A2
192	GM103 Intratumoral Injection in Patients With Locally Advanced, Unresectable, Refractory and/or Metastatic Solid Tumors	NCT06265025	A2
193	A Study of SBT6050 Alone and in Combination With PD-1 Inhibitors in Subjects With Advanced HER2 Expressing Solid Tumors	NCT04460456	A1
194	A Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723)	NCT03085914	A2
195	Anti-PD-1 +/- RT for MSI-H Solid Tumors	NCT04001101	A3
196	TTX-080 HLA-G Antagonist in Subjects With Advanced Cancers	NCT04485013	A2
197	Study of SAR444881 Administered Alone and in Combination With Other Therapeutics in Participants With Advanced Solid Tumors	NCT04717375	A2
198	Triplex Checkpoint Inhibitors Therapy for Advanced Solid Tumors	NCT05187338	A2
199	Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors Plus Chemodrug for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors	NCT03755739	A2
200	Fecal Microbiota Transplant (FMT) in Melanoma Patients	NCT03341143	A1
201	Evaluating Safety and Biomarkers Using DK210 (EGFR) for Locally Advanced or Metastatic EGFR+ Tumors	NCT05704985	A2
202	TTX-030 in Combination With Immunotherapy and/or Chemotherapy in Subjects With Advanced Cancers	NCT04306900	A2
203	Relative Bioavailability/Bioequivalence of Different Formulations of Selinexor, the Impact of Hepatic Impairment on Selinexor Pharmacokinetics, Tolerability and Antitumor Activity of Selinexor Combination Treatment	NCT04256707	A2
204	BBO-11818 in Adult Subjects With KRAS Mutant Cancer	NCT06917079	A2
205	Phase 1 Trial of ZM008 as Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors	NCT06451497	A2
206	Shorter Chemo-Immunotherapy Without Anthracycline Drugs for Early-Stage Triple Negative Breast Cancer	NCT05929768	A1
207	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies	NCT04244552	A2
208	Sacituzumab Govitecan in Primary HER2-negative Breast Cancer	NCT04595565	A1
209	Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors	NCT02599324	A2
210	Serplulimab Combined with CAPEOX + Celecoxib As Neoadjuvant Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer	NCT05731726	A1
211	A Phase 1 Study of Pegilodocakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors	NCT02009449	A2
212	Fruquintinib Plus PD-1 in Refractory MSS Metastatic Colorectal Cancer	NCT06011330	A1
213	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors	NCT03841110	A2
214	Gut Microbiome in Colorectal Cancer	NCT04054908	A5

Nr.	Titel	Identifier	Ausschlussgrund
215	A Study of Bispecific Antibody MCLA-158 in Patients With Advanced Solid Tumors	NCT03526835	A2
216	Evaluating Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitor in Advanced Solid Tumors	NCT04157985	A3
217	GEN1042 Safety Trial and Anti-tumor Activity in Participants With Malignant Solid Tumors	NCT04083599	A2
218	Anti-PD-1 Antibody Plus Regorafenib in Refractory Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer	NCT05942768	A1
219	A Study of the Pan-KRAS Inhibitor LY4066434 in Participants With KRAS Mutant Solid Tumors	NCT06607185	A2
220	Fruquintinib Combined With Camrelizumab in Non MSI-H/dMMR Refractory Colorectal Cancer	NCT04866862	A1
221	Fruquintinib With PD-1 Inhibitors Versus TAS-102 With Bevacizumab in Late-Line mCRC	NCT06031376	A1
222	GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma	NCT04060342	A1
223	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors	NCT03872947	A2
224	PD-1 Inhibitor Combined With Bevacizumab and FOLFIRI Regimen in the Second-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer	NCT05035381	A1
225	Genetic Testing in Screening Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer That Has Been or Will Be Removed by Surgery (The ALCHEMIST Screening Trial)	NCT02194738	A1
226	FT536 Monotherapy and in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors	NCT05395052	A2
227	FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors	NCT05069935	A2
228	PD-1 Antibody Combined With COX Inhibitor in MSI-H/dMMR or High TMB Colorectal Cancer	NCT03638297	A2
229	Different Cycles of Preoperative Neoadjuvant Sintilimab in Mismatch-repair Deficient/microsatellite Instability-high, Locally Advanced Colorectal Cancer	NCT06698757	A2
230	Safety and Efficacy of NEO212 in Patients with Astrocytoma IDH-mutant, Glioblastoma IDH-wildtype or Brain Metastasis	NCT06047379	A1
231	IL2 Imaging in Metastatic Melanoma	NCT02922283	A4
232	A Data Collection Study for Patients With Adenocarcinoma Treated With the MyVaccx Immunotherapy Regimen.	NCT03695835	A2
233	Retrospective Study on the Use of Immunotherapy in Patients With MSI-H Metastatic Colorectal Cancer	NCT04612309	A5
234	Predictive Value of Drug Sensitivity Testing Tumorspheres From Patients With Metastatic Colorectal Cancer	NCT03251612	A5
235	The Clinical Efficacy of Drug Sensitive Neoadjuvant Chemotherapy Based on Organoid Versus Traditional Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Rectal Cancer	NCT05352165	A2
236	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors	NCT03228667	A1
237	Study of IMM 101 in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic or Unresectable Cancer	NCT03009058	A2
238	Study to Investigate Outcome of Individualized Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer	NCT05725200	A3

Nr.	Titel	Identifizier	Ausschlussgrund
239	Monalizumab and MEDI5752 in Patients With MSI and/or dMMR Metastatic Cancer	NCT06152523	A2
240	Neoadjuvant Tisleizumab(BGB-A317) for dMMR/MSI-H Non-late Stage CRC Patients Before Surgery	NCT06262581	A1
241	Pixatimod (PG545) Plus Nivolumab in PD-1 Relapsed/Refractory Metastatic Melanoma and NSCLC and With Nivolumab and Low-dose Cyclophosphamide in MSS Metastatic Colorectal Carcinoma (mCRC)	NCT05061017	A1
242	Cetuximab + Avelumab or Avelumab Alone for Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Squamous Cell Anal Carcinoma (SCCAC) Progressed After at Least One Line of Systemic Treatment (CARACAS)	NCT03944252	A1
243	Efficacy and Safety of Sintilimab Combined With Regorafenib and Cetuximab / Sintilimab Combined With Regorafenib in Posterior Line Therapy of Advanced Colorectal Cancer (Regosinti)	NCT04745130	A1
244	DEBIRI Plus Chemotherapy vs. Chemotherapy Alone in Colorectal Cancer Liver Metastases	NCT06555003	A2
245	Sotorasib Activity in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mutation (CodeBreak 101)	NCT04185883	A2
246	Nivolumab in Prostate Cancer With DNA Repair Defects (ImmunoProst Trial)	NCT03040791	A1
247	Investigation of Circulating Tumor Cells From Cancer Patients Undergoing Radiation Therapy	NCT02449837	A1
248	Study of Niraparib, TSR-022, Bevacizumab, and Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Combination With TSR-042	NCT03307785	A2

Tabelle (Anhang) 22: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit Pembrolizumab – EU-CTR

Nr.	Titel	Identifizier	Ausschlussgrund
249	Pembrolizumab for locally advanced, irresectable, non-metastatic dMMR colorectal cancers. The PUMA study.	2021-005731-23	A3
250	Efficacy of immunotherapy in patients with MMR-deficient localized colon cancer scheduled for curative surgery - A prospective, phase II study	2021-006046-12	A1
251	A Phase 3 Randomized Study of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Standard of Care in Participants with Metastatic Colorectal Cancer Who Have Received and Progressed On or After or ...	2020-004289-20	A2
252	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158)	2015-002067-41	A1
253	A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite I...	2015-001852-32	A1
254	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors	2016-001080-36	A2
255	MOUNTAINEER: A Phase 2, Open Label Study of Tucatinib Combined with Trastuzumab in Patients with HER2+ Metastatic Colorectal Cancer	2020-000540-60	A2

Nr.	Titel	Identifier	Ausschlussgrund
256	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced S...	2016-004289-25	A2
257	PEMBROLIZUMAB IN MMR-PROFICIENT METASTATIC COLORECTAL CANCER PHARMACOLOGICALLY PRIMED TO TRIGGER DYNAMIC HYPERMUTATION STATUS	2018-001441-14	A1
258	A Phase 1/2, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors	2016-004678-16	A2
259	Phase II trial of Pembrolizumab and Olaparib in homologous-recombination deficient (HRD) advanced colorectal cancer (CRC).	2021-003767-10	A2
260	A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multi-center study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participa...	2021-002181-41	A2
261	Phase IIa open-label clinical study of intratumoural administration of BO-112 in combination with pembrolizumab in subjects with liver metastasis from colorectal cancer or gastric/gastro-oesophagea...	2019-004624-38	A2
262	A Phase 2, Multicenter, Multi Arm, Study to Evaluate MK-1308A (Co-formulated quavonlimab (MK-1308)/pembrolizumab) Versus Other Treatments in Participants with Microsatellite Instability-High (MSI-...	2020-005114-18	A2
263	Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors	2017-005076-26	A1
264	A Two-Part, Open-Label Phase 1/2 Study to Evaluate Pharmacodynamic Effects and Safety of Olaptesed Pegol Monotherapy and Safety and Efficacy of Olaptesed Pegol / Pembrolizumab Combination Therapy i...	2016-003657-15	A2
265	A phase 2, open-label, single-arm, multicenter study of SOT101 in combination with pembrolizumab to evaluate the efficacy and safety in patients with selected advanced/refractory solid tumors	2021-005774-25	A2
266	Study of pembrolizumab combined with ataluren in Patients with metastatic pMMR and dMMR colorectal cancer adenocarcinomas or metastatic dMMR endometrial carcinoma: the ATAPEMBRO study.	2017-004752-34	A1
267	A Phase 3 study of MK-4280A (coformulated favezelimab [MK-4280] plus pembrolizumab [MK-3475]) Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic PD-L1 positive Colorectal Cancer	2021-001309-60	A1
268	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Multiple Solid Tumors	2020-005007-40	A2
269	Clinical and Immunologic Activity of Nemvaleukin Alfa With a Less Frequent IV Dosing Schedule as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab and Impact on Tumor Microenvironment in Solid Tumo...	2022-003662-21	A2
270	Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in perioperative setting	2020-004957-62	A3
271	A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects with Selected Solid Tumors (LEAP-005)	2018-003747-37	A2
272	FFCD 1703 -POCHI PEMBROLIZUMAB IN COMBINATION WITH XELOX BEVACIZUMAB IN PATIENTS WITH MICROSATELLITE STABLE (MSS) METASTATIC COLORECTAL CANCER AND A HIGH IMMUNE INFILTRATE: A PROOF OF CONCEPT STU...	2019-002407-18	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschlussgrund
273	A Phase 1/2, Multicenter, Open Label, Dose Escalation & Dose Expansion Study of JK08, an IL-15 Antibody Fusion Protein Targeting CTLA-4, Monotherapy or in Combination in Patients with Unresectable ...	2022-000339-21	A2
274	An open-label single arm interventional phase 2 study to investigate outcome of individualized treatment based on pharmacogenomic profiling and ex vivo drug sensitivity testing of patient-derived o...	2020-003395-41	A3
275	A Phase 2, Randomized, Open-Label, Multicenter, Three-Arm Trial of Sym004 versus each of its Component Monoclonal Antibodies, Futuximab and Modotuximab, in Patients with Chemotherapy-Refractory Met...	2018-000618-39	A1
276	A Phase I/IIa, Multicenter, Open-Label Study of Nous-209 Genetic Vaccine for the Treatment of Microsatellite Unstable Solid Tumors	2021-002823-40	A2
277	A two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability and activity of intravenous doses of ICT01 in combination with low-dose subcutaneous interleukin-2 in patients with advance...	2021-005110-34	A2
278	Predictive value of in-vitro testing anti-cancer therapy sensitivity on tumorspheres from patients with metastatic colorectal cancer	2017-000456-26	A5
279	Phase 1/2 dose escalation and cohort expansion study evaluating MCLA-158 (Petosemtamab) as single agent or in combination in advanced solid tumors	2017-004745-24	A2
280	A first-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety and anti-tumor activity of GEN1042 in subjects with malignant solid tumors	2018-003716-47	A2
281	An Open-Label, Multicenter, Phase 1b/2 Study of E7386 in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Subjects With Selected Solid Tumors	2021-001568-10	A1
282	A Phase 1/2, First-in-Human, Open-label, Dose Escalation Study of GB1275 Monotherapy and in Combination with an Anti-PD-1 Antibody in Patients with Specified Advanced Solid Tumors or in Combination...	2019-001879-37	A2
283	A Phase 1/2a Study in 3 Parts (Phase 1a and Phase 1b - Dose Escalations and Phase 2a Expansion Cohorts) to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of...	2018-000995-14	A2
284	A PHASE 2, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF ENCORAFENIB AND CETUXIMAB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB ALONE IN PARTICIPANTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED BRAF V600E-MUTANT, MSI-H/DMMR METASTATIC...	2021-003715-26	A3
285	A first-in-human, two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability and activity of intravenous doses of ICT01 as monotherapy and in combination with an immune checkpoint inhi...	2019-003847-31	A2
286	A Phase 1/2, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mu...	2018-001400-11	A3
287	An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentch and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B)	2018-003352-20	A1

Nr.	Titel	Identifier	Ausschlussgrund
288	A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of AFM24 in Patients with Advanced Solid Cancers	2019-003296-19	A2
289	An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors	2017-001111-36	A2
290	A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite I...	2015-001852-32	A3

Tabelle (Anhang) 23: Liste der ausgeschlossenen Studien bei der Suche nach RCT mit Pembrolizumab – ICTRP

Nr.	Titel	Identifier	Ausschlussgrund
291	Pembrolizumab in Combination With Xelox Bevacizumab in Patients With Microsatellite Stable Mestatic Colorectal Cancer and a High Immune Infiltrate : a Proof of Concept Study	NCT04262687	A1
292	Window of Opportunity Study With Neoadjuvant Pembrolizumab in Colorectal Cancer	NCT03984578	A3
293	Phase II Trial of Neoadjuvant ADG126 and Pembrolizumab in Locally Advanced Colorectal Cancer	NCT06846268	A1
294	Combining intratumoral flu vaccine and systemic pembrolizumab in patients with early pMMR colorectal cancer – the FLU-IMMUNE trial.	CTIS2023-503228-17-00	A1
295	Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination with Bevacizumab + CapeOX in the Neoadjuvant Treatment of RAS-mutated, BRAF Wild-type, Microsatellite-stabilized, Locally Advanced Colorectal Cancer	NCT06550453	A1
296	Sequential immunochemotherapy treatment with Pembrolizumab plus Dendritic Cell (DC) Vaccine followed by Trifluridine/Tipiracil plus Bevacizumab in refractory mismatch-repair-proficient (pMMR) or microsatellite-stable (MSS) metastatic colorectal cancer - IRST153.09	CTIS2024-514053-30-00	A1
297	A Phase IIa, Non-Randomized, Open-Label Dose Expansion Trial of Isunakinra in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic or Unresectable, Locally Advanced Colorectal Cancer	NCT06634875	A2
298	Sequential Immunochemotherapy Treatment with Pembrolizumab Plus Dendritic Cell (DC) Vaccine Followed by Trifluridine/Tipiracil (FTD/TPI) Plus Bevacizumab in Refractory Mismatch-repair-proficient (pMMR) or Microsatellite-stable (MSS) Metastatic Colorectal Cancer (CombiCoR-Vax)	NCT06522919	A1
299	Pembrolizumab for locally advanced, irresectable, non-metastatic dMMR colorectal cancers. The PUMA study. - PUMA	NL-OMON51364	A3
300	NEOPRISM-CRC : Neoadjuvant Pembrolizumab Stratified to Tumour Mutation Burden for High Risk Stage 2 or Stage 3 MMR-deficient Colorectal Cancer	NCT05197322	A1
301	A Phase 3 study of MK-4280A (coformulated favezelimab [MK-4280] plus	2021-001309-60	A2
302	A Phase 3 study of MK-4280A (coformulated favezelimab [MK-4280] plus	2021-001309-60	A2

Nr.	Titel	Identifizier	Ausschlussgrund
303	A Phase 2, Multicenter, Multi Arm, Study to Evaluate MK-1308A (Co-formulated quavonlimab (MK-1308)/pembrolizumab) Versus Other Treatments in Participants with Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Cancer: (MK-1308A-008)	2020-005114-18	A2
304	An Open Label Phase II Study for the Treatment of Liver Metastatic Colorectal Cancer and Non-Small Cell Lung Cancer With a Combination of TATE (Trans-Arterial Tirapazamine Embolization) and Pembrolizumab	NCT04701476	A2
305	Phase II Trial of Pembrolizumab and Olaparib in Homologous-recombination Deficient (HRD) Advanced Colorectal Cancer (CRC).	NCT05201612	A2
306	Study of pembrolizumab combined with ataluren in Patients with metastatic pMMR and dMMR colorectal cancer adenocarcinomas or metastatic dMMR endometrial carcinoma: the ATAPEMBRO study. - ATAPEMBRO	2017-004752-34	A2

Tabelle (Anhang) 24: Eingeschlossene Treffer der Registersuche für Pembrolizumab nach Abgleich mit Einschlüssen für Nivolumab + Ipilimumab

Nr.	Titel	Identifizier	Vergleichstherapie
1	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177)	NCT02563002	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
2	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Chinese Participants With Stage IV Colorectal Cancer (MK-3475-C66)	2021-003715-26	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
3	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177)	2015-002024-89	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
4	A Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Chinese Participants With Stage IV Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Colorectal Cancer (MK-3475-C66)	NCT01876511	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
5	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177) - A Phase III Study of Pembrolizumab vs. Chemotherapy in MSI-H or dMMR Stage IV Colorectal Carcinoma	NCT02563002	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
6	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177)	NCT02563002	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe

Anhang A: Zusätzliche Auswertungen und Informationen

Ergänzende Angaben zu den Ein- und Ausschlusskriterien der Studien CA209-8HW und KEYNOTE-177

Tabelle (Anhang) 25: Gegenüberstellung der Ein- und Ausschlusskriterien im Wortlaut der Studienprotokolle

Study CA209-8HW	KEYNOTE-177 [29]
Type of participant and target disease characteristics (incl. prior treatment in metastatic setting)	
<p><u>Include:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Incl. 2a [Only for Study Part 1]: Histologically confirmed recurrent or metastatic CRC irrespective of prior treatment history with chemotherapy and/or targeted agents not amenable to surgery. • Incl. 2g [Only for Study Part 2]: Histologically confirmed recurrent or metastatic CRC with no prior treatment history with chemotherapy and/or targeted agents for metastatic disease and not amenable to surgery. Participants treated with adjuvant chemotherapy are eligible if disease progression occurred later than 6 months (≥ 6 months) after completion of chemotherapy. • Incl. 2b: Known tumor MSI-H or dMMR status per local standard of practice. <p><u>Exclude:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Excl. 3c: Prior systemic anti-cancer treatment must have been completed at least 14 days prior to randomization. • Excl. 2n [Only for participants who have not received prior systemic therapy or who have received one prior line of systemic therapy]: Persistence of toxicities related to first-line chemotherapy grade > 1 (CTCAE v5.0) (except alopecia, fatigue or peripheral sensory neuropathy which can be Grade 2) 	<p><u>Include:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Incl. 3: Have locally confirmed MMR deficient (dMMR) or microsatellite instability high (MSI-H) stage IV colorectal carcinoma (refer to Section 4.2.4.4 for details) <p><u>Exclude:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Excl. 1: Has received prior systemic therapy for stage IV CRC. Subjects may have received prior adjuvant chemotherapy for CRC as long as it was completed at least 6 months prior to randomization.
<p><u>Include:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Incl. 2c: All participants must have measurable disease by CT or MRI per RECIST 1.1 criteria. See Appendix 7. • Incl. 2d: Participants with lesions in a previously irradiated field as the sole site of measurable disease will be permitted to enroll provided the lesion(s) have demonstrated clear progression and can be measured accurately. • Incl. 2e: Adequate tumor tissue available. Tumor tissue specimens, either a FFPE tissue block (preferred) or unstained tumor tissue sections (minimum of 30 	<p><u>Include:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Incl. 6: Have measurable disease at baseline based on RECIST 1.1 as determined by the local site Investigator/radiology assessment.

Study CA209-8HW	KEYNOTE-177 [29]
<p>positively charged slides) from primary or metastatic site, must be submitted to the central laboratory. Central laboratory must provide IRT with confirmation of receipt of evaluable tumor tissue prior to randomization. Tumor tissue specimen must meet either of the criteria below:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Obtained within 3 months of enrollment with no intervening systemic anti-cancer treatment between time of acquisition and randomization AND this must be the same tissue sample as was used for local MMR/MSI testing. <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> ii. If above is not available, archival tissue can be accepted if the same tissue was used for MMR/MSI testing. <p>Biopsy should be excisional, incisional or core needle. Fine needle aspiration is unacceptable for submission. Biopsies of bone lesions that do not have a soft tissue component or decalcified bone samples are also unacceptable for submission.</p>	
<p><u>Include:</u> Incl. 3a: Males and Females, ages 18 years and above</p>	<p><u>Include:</u> Incl. 2: Be male or female who is ≥ 18 years of age on the date of signing informed consent.</p>
<p><u>Include:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Incl. 2f: ECOG Performance Status ≤ 1 (see Appendix 6). 	<p><u>Include:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Incl. 4: Have an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1.
<p><u>Exclude:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Excl. 1a: Active brain metastases or leptomeningeal metastases. Participants with brain metastases are eligible if these have been treated and there is no MRI evidence of progression for at least 8 weeks after treatment is complete and within 28 days prior to first dose of study drug administration. (CT scan is acceptable if there is a contraindication for MRI). There must also be no requirement for immunosuppressive doses of systemic corticosteroids (> 10 mg/day prednisone equivalents) for at least 14 days prior to study drug administration. 	<p><u>Exclude:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Excl. 6: Has known active central nervous system (CNS) metastases and/or carcinomatous meningitis. Subjects with previously treated brain metastases may participate provided they have stable brain metastases [without evidence of progression by imaging as confirmed by magnetic resonance imaging (MRI) if MRI was used at prior imaging, or confirmed by computed tomography (CT) imaging if CT used at prior imaging] at least four weeks prior to the first dose of trial treatment; also, any neurologic symptoms must have returned to baseline], and have not used steroids for brain metastases for at least 28 days prior to trial initiation. This exception does not include carcinomatous meningitis, as subjects with carcinomatous meningitis are excluded regardless of clinical stability.

Study CA209-8HW	KEYNOTE-177 [29]
<u>Exclude:</u> <ul style="list-style-type: none"> Excl. 1b: Ascites that cannot be controlled with medical therapy alone. <i>Exclusion Criterion 1b is no longer applicable per Protocol revision 04.</i> 	N/A
N/A	<u>Include:</u> <ul style="list-style-type: none"> Incl. 5: Have life expectancy of at least 3 months.
Concomitant conditions	
<u>Exclude:</u> <ul style="list-style-type: none"> Excl. 2f: Any serious or uncontrolled medical disorder that, in the opinion of the investigator, may increase the risk associated with study participation or study drug administration, impair the ability of the participant to receive protocol therapy, or interfere with the interpretation of study results. Excl. 2g: Any other sound medical, psychiatric and/or social reason as determined by the investigator. Excl. 5a: History of allergy or hypersensitivity to study drug components. Excl. 5b: History of severe hypersensitivity reaction to any monoclonal antibody. 	<u>Exclude:</u> <ul style="list-style-type: none"> Excl. 11: Has a history or current evidence of any condition, therapy, or laboratory abnormality that might confound the results of the trial, interfere with the subject's participation for the full duration of the trial, or is not in the best interest of the subject to participate, in the opinion of the treating Investigator. Excl. 15: Has known psychiatric or substance abuse disorders that would interfere with cooperation with the requirements of the trial.
<u>Exclude:</u> <ul style="list-style-type: none"> Excl. 2a: Participants with an active, known or suspected autoimmune disease. Participants with type I diabetes mellitus, hypothyroidism only requiring hormone replacement, skin disorders (such as vitiligo, psoriasis, or alopecia) not requiring systemic treatment, or conditions not expected to recur in the absence of an external trigger are permitted to enroll. Excl. 2d: Participants with a condition requiring systemic treatment with either corticosteroids (> 10 mg daily prednisone equivalent) or other immunosuppressive medications within 14 days of randomization. Inhaled or topical steroids, and adrenal replacement steroid doses > 10 mg daily prednisone equivalent, are permitted in the absence of active autoimmune disease. 	<u>Exclude:</u> <ul style="list-style-type: none"> Excl. 3: Has an active autoimmune disease that has required systemic treatment in past 2 years (i.e. with use of disease modifying agents, corticosteroids or immunosuppressive drugs). Replacement therapy (eg. thyroxine, insulin, or physiologic corticosteroid replacement therapy for adrenal or pituitary insufficiency, etc.) is not considered a form of systemic treatment.
<u>Exclude:</u> <ul style="list-style-type: none"> Excl. 2c: Known history of positive test for HIV or known AIDS. NOTE: Testing for HIV must be performed at sites where mandated locally (see Appendix 9). Excl. 4i: Any positive test result for hepatitis B virus or hepatitis C virus indicating presence of virus, eg, HBsAg, Australia antigen positive, or hepatitis C antibody (anti-HCV) positive (except if HCV RNA negative). 	<u>Exclude:</u> <ul style="list-style-type: none"> Excl. 12: Has a known history of Human Immunodeficiency Virus (HIV) (HIV 1/2 antibodies), active chronic or acute Hepatitis B (e.g., HBsAg reactive) or Hepatitis C (e.g., HCV RNA [qualitative] is detected).

Study CA209-8HW	KEYNOTE-177 [29]
<u>Exclude:</u> <ul style="list-style-type: none"> Excl. 2b: History of interstitial lung disease or pneumonitis. 	<u>Exclude:</u> <ul style="list-style-type: none"> Excl. 13: Has known history of, or any evidence of interstitial lung disease or active, non - infectious pneumonitis.
<u>Exclude:</u> <ul style="list-style-type: none"> Excl. 2e: Prior malignancy active within the previous 2 years except for locally curable cancers that have been apparently cured (for example squamous cell skin cancer, superficial bladder cancer, or carcinoma in situ of the prostate, cervix, or breast). 	<u>Exclude:</u> <ul style="list-style-type: none"> Excl. 9: Has another malignancy that is progressing or requires active treatment. Exceptions include non-melanomatous skin cancer that has undergone potentially curative therapy and in situ cervical carcinoma.
<u>Exclude:</u> <ul style="list-style-type: none"> Excl. 2h [Only for participants who have not received prior systemic therapy or who have received one prior line of systemic therapy]: Prior major surgery, open biopsy or significant traumatic injury within 28 days prior to randomization. Any wound-related AE(s) must have resolved prior to randomization. 	<u>Exclude:</u> <ul style="list-style-type: none"> Excl. 7. Has had major surgical procedure, open biopsy or significant traumatic injury within 28 days prior to randomization.
<u>Exclude:</u> [Only for participants who have not received prior systemic therapy or who have received one prior line of systemic therapy]: <ul style="list-style-type: none"> Excl. 2i: Clinically significant cardiovascular disease, including but not limited to congenital long QT syndrome. Pre-existing hypertension should be adequately controlled. Excl. 2j: Clinically significant bleeding diathesis or coagulopathy. Excl. 2k: Myocardial infarction, arterial thrombosis or cerebrovascular accident within 6 months prior to enrollment. Excl. 2l: Non-healing wound, ulcer, or bone fracture. Excl. 2m: History of gastrointestinal perforation or abscess within 6 month prior to enrollment. 	N/A
<u>Exclude:</u> <ul style="list-style-type: none"> Excl. 2o: Participants with known dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency. Systematic screening for DPD deficiency has to be performed at sites where mandated locally (see Appendix 9) 	N/A

Study CA209-8HW	KEYNOTE-177 [29]
Additional prior treatment requirements	
<u>Exclude:</u> <ul style="list-style-type: none"> Excl. 3a: Prior treatment with an anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4 antibody, or any other antibody or drug specifically targeting T-cell co-stimulation or immune checkpoint pathways, including prior therapy with anti-tumor vaccines or other immuno-stimulatory antitumor agents. 	<u>Exclude:</u> <ul style="list-style-type: none"> Excl. 8: Has received prior therapy with an immune checkpoint inhibitor (e.g., anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 agent, or anti-CTLA-4 agent, etc).
<u>Exclude:</u> <ul style="list-style-type: none"> Excl. 3b: Participants who received cancer-related Investigational Products (IPs) within 28 days or 5 half-lives, whichever is longer, prior to randomization. Excl. 3g: Participants who received treatment in this clinical study (CA2098HW). 	<u>Exclude:</u> <ul style="list-style-type: none"> Excl. 2: Is currently participating and receiving trial treatment in another study, or has participated in a study of an investigational agent and received trial treatment, or used an investigational device within 4 weeks of randomization.
<u>Exclude:</u> <ul style="list-style-type: none"> Excl. 3d: Prior focal palliative radiotherapy must have been completed at least 14 days prior to randomization. 	<u>Exclude:</u> <ul style="list-style-type: none"> Excl. 5: Has had radiation therapy within 4 weeks prior to randomization of study therapy and who has not recovered to baseline from adverse events due to radiation therapy. Subjects who have been given palliative radiotherapy to peripheral sites (e.g., bone metastasis) may enter the study before 4 weeks have elapsed but must have recovered from any acute adverse effects.
<u>Exclude:</u> <ul style="list-style-type: none"> Excl. 3e: Participants who have received a live/attenuated vaccine within 30 days of randomization (e.g., varicella, zoster, yellow fever, rotavirus, oral polio and measles, mumps, rubella [MMR]). If a study participant has received an investigational COVID-19 vaccine or other investigational product designed to treat or prevent COVID-19 prior to screening, enrollment must be delayed until the biologic impact of the vaccine or investigational product is stabilized. 	<u>Exclude:</u> <ul style="list-style-type: none"> Excl. 10: Has received a live vaccine within 30 days of planned start of study therapy (see section 5.5.2).
<u>Exclude:</u> <ul style="list-style-type: none"> Excl. 3f: Treatment with botanical preparations (e.g. herbal supplements or traditional Chinese medicines) intended to treat the disease under study within 2 weeks prior to randomization. Refer to Section 7.7.1 for prohibited therapies. 	N/A
<u>Exclude:</u> <ul style="list-style-type: none"> 3h [Only for participants who have not received prior systemic therapy or who have received one prior line of systemic therapy]: Current treatment with a non-topical medications known to be a strong inducers or inhibitors of CYP3A4, or strong inhibitors of UGT1A1. However, patients who either discontinue this 	N/A

Study CA209-8HW	KEYNOTE-177 [29]																										
treatment or switch to another medication at least 7 days prior to starting study treatment are eligible.																											
Laboratory findings																											
<p>Exclude:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Excl. 4a: WBC < 2000/mL • Excl. 4b: Neutrophils < 1500/mL • Excl. 4c: Platelets < 100 ´ 10³ /mL • Excl. 4d: Hemoglobin < 9.0 g/dL (transfusion to achieve the level of hemoglobin ³ 9 g/dL is not permitted within 7 days of this laboratory assessment) • Excl. 4f: Serum creatinine > 1.5 × ULN, unless creatinine clearance (CLcr) ³ 40 mL/minute (measured or calculated using the Cockcroft-Gault formula) • Excl. 4h: Total bilirubin > 1.5 ´ ULN (except participants with Gilbert syndrome who must have a total bilirubin level of < 3.0 ´ ULN) • Excl. 4g: AST or ALT > 3.0 ´ ULN, unless participant has documented liver metastases in which case AST/ALT > 5.0 × ULN are exclusionary • Excl. 4e: PT/INR and PTT > 1.5 ´ ULN unless participants are receiving anticoagulant therapy and their INR is stable and within the recommended range for the desired level of anticoagulation. • Excl. 4k [Only for participants who have not received prior systemic therapy or who have received one line prior systemic therapy]: For participants with proteinuria ≥2+ by urine dipstick or urinalysis at baseline, 24-hr urine must be collected. Proteinuria > 1g/24hrs is exclusionary. It is acceptable to estimate urine protein to creatinine ratio (UPCR) instead of 24hr urine collection. UPCR > 1000 mg/g is exclusionary. 	<p>Include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incl. 10: Demonstrate adequate organ function as defined in Table 4. All screening labs should be performed within 10 days of treatment initiation. <p>Table 4 Adequate Organ Function Lab Values</p> <table border="1" data-bbox="1111 531 2040 1385"> <thead> <tr> <th data-bbox="1111 531 1581 568">System</th> <th data-bbox="1581 531 2040 568">Laboratory Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1111 568 2040 604">Hematological</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1111 604 1581 641">Absolute neutrophil count (ANC)</td> <td data-bbox="1581 604 2040 641">≥1,500 /mCL</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1111 641 1581 678">Platelets</td> <td data-bbox="1581 641 2040 678">≥100,000 /mCL</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1111 678 1581 785">Hemoglobin</td> <td data-bbox="1581 678 2040 785">≥9 g/dL or ≥5.6 mmol/L without transfusion or erythropoietin (EPO) dependency within 7 days.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1111 785 2040 821">Renal</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1111 821 1581 963">Creatinine OR Measured or calculated ^a creatinine clearance [Glomerular filtration rate (GFR) can also be used in place of creatinine or CrCl].</td> <td data-bbox="1581 821 2040 963">≤1.5 x upper limit of normal (ULN) OR ≥60 mL/min/1.73 m² for subjects with creatinine levels > 1.5 x institutional ULN</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1111 963 2040 1000">Hepatic</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1111 1000 1581 1107">Total bilirubin</td> <td data-bbox="1581 1000 2040 1107">≤1.5 x ULN OR Direct bilirubin ≤ ULN for subjects with total bilirubin levels > 1.5 x ULN</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1111 1107 1581 1214">Aspartate aminotransferase (AST/SGOT) and alanine aminotransferase (ALT/SGPT)</td> <td data-bbox="1581 1107 2040 1214">≤2.5 x ULN OR ≤5 x ULN for subjects with liver metastases</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1111 1214 1581 1251">Albumin</td> <td data-bbox="1581 1214 2040 1251">>2.5 mg/dL</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1111 1251 2040 1287">Coagulation</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1111 1287 1581 1385">International Normalized Ratio (INR) or Prothrombin Time (PT)</td> <td data-bbox="1581 1287 2040 1385">≤1.5 x ULN unless subject is receiving anticoagulant therapy as long as PT or partial thromboplastin</td> </tr> </tbody> </table>	System	Laboratory Value	Hematological		Absolute neutrophil count (ANC)	≥1,500 /mCL	Platelets	≥100,000 /mCL	Hemoglobin	≥9 g/dL or ≥5.6 mmol/L without transfusion or erythropoietin (EPO) dependency within 7 days.	Renal		Creatinine OR Measured or calculated ^a creatinine clearance [Glomerular filtration rate (GFR) can also be used in place of creatinine or CrCl].	≤1.5 x upper limit of normal (ULN) OR ≥60 mL/min/1.73 m ² for subjects with creatinine levels > 1.5 x institutional ULN	Hepatic		Total bilirubin	≤1.5 x ULN OR Direct bilirubin ≤ ULN for subjects with total bilirubin levels > 1.5 x ULN	Aspartate aminotransferase (AST/SGOT) and alanine aminotransferase (ALT/SGPT)	≤2.5 x ULN OR ≤5 x ULN for subjects with liver metastases	Albumin	>2.5 mg/dL	Coagulation		International Normalized Ratio (INR) or Prothrombin Time (PT)	≤1.5 x ULN unless subject is receiving anticoagulant therapy as long as PT or partial thromboplastin
System	Laboratory Value																										
Hematological																											
Absolute neutrophil count (ANC)	≥1,500 /mCL																										
Platelets	≥100,000 /mCL																										
Hemoglobin	≥9 g/dL or ≥5.6 mmol/L without transfusion or erythropoietin (EPO) dependency within 7 days.																										
Renal																											
Creatinine OR Measured or calculated ^a creatinine clearance [Glomerular filtration rate (GFR) can also be used in place of creatinine or CrCl].	≤1.5 x upper limit of normal (ULN) OR ≥60 mL/min/1.73 m ² for subjects with creatinine levels > 1.5 x institutional ULN																										
Hepatic																											
Total bilirubin	≤1.5 x ULN OR Direct bilirubin ≤ ULN for subjects with total bilirubin levels > 1.5 x ULN																										
Aspartate aminotransferase (AST/SGOT) and alanine aminotransferase (ALT/SGPT)	≤2.5 x ULN OR ≤5 x ULN for subjects with liver metastases																										
Albumin	>2.5 mg/dL																										
Coagulation																											
International Normalized Ratio (INR) or Prothrombin Time (PT)	≤1.5 x ULN unless subject is receiving anticoagulant therapy as long as PT or partial thromboplastin																										

Study CA209-8HW	KEYNOTE-177 [29]	
		time (PTT) is within therapeutic range is within therapeutic range of intended use of anticoagulants
	Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)	≤1.5 x ULN unless subject is receiving anticoagulant therapy as long as PT or PTT is within therapeutic range is within therapeutic range of intended use of anticoagulants
	a: Creatinine clearance should be calculated per institutional standard.	
Informed Consent		
<u>Include:</u> <ul style="list-style-type: none"> Incl. 1a: Participants or their legally authorized representative (see Appendix 2) must have signed and dated an IRB/IEC approved written informed consent form in accordance with regulatory and institutional guidelines. This must be obtained before the performance of any protocol-related procedures that are not part of normal patient care. Incl. 1b: Participants must be willing and able to comply with scheduled visits, treatment schedule, laboratory testing, and other requirements of the study. <u>Exclude:</u> <ul style="list-style-type: none"> Excl. 6a: Prisoners or participants who are involuntarily incarcerated. (Note: under certain specific circumstances a person who has been imprisoned may be included or permitted to continue as a participant. Strict conditions apply and Bristol-Myers Squibb approval is required.) Excl. 6b: Participants who are compulsorily detained for treatment of either a psychiatric or physical (eg, infectious disease) illness. 	<u>Include:</u> <ul style="list-style-type: none"> Incl. 1: Provide written informed consent for the trial. 	
Pregnancy, Breastfeeding, Contraception		
<u>Include:</u> <ul style="list-style-type: none"> Incl. 3a: Women of childbearing potential (WOCBP) must have a negative serum or urine pregnancy test (minimum sensitivity 25 IU/L or equivalent units of HCG) within 24 hours prior to the start of study treatment. 	<u>Include:</u> <ul style="list-style-type: none"> Incl. 7: Female subjects of childbearing potential must have a negative serum pregnancy test within 72 hours prior to receiving the first dose of study medication. 	

Study CA209-8HW	KEYNOTE-177 [29]
<ul style="list-style-type: none"> • Incl. 3c: Women must not be breastfeeding • Incl. 3d: Women of childbearing potential (WOCBP) receiving nivolumab without or with ipilimumab must agree to follow instructions for method(s) of contraception for the duration of treatment with study treatment(s) plus at least 5 months after the last dose of study treatment (ie, the time required for nivolumab to undergo approximately five half-lives). Women of childbearing potential (WOCBP) receiving investigator's choice chemotherapy must agree to follow instructions for method(s) of contraception for the duration of treatment with study treatment(s) plus at least 6 months after the last dose of study treatment. • Incl. 3e: Males who are sexually active with WOCBP and who are assigned to receive nivolumab without or with ipilimumab are exempt from contraceptive requirements. Males who are sexually active with WOCBP and who are assigned to receive chemotherapy must agree to follow instructions for method(s) of contraception (Appendix 4) for the duration of treatment with study treatment(s) plus at least 6 months after the last dose of study treatment. In addition, male participants assigned to chemotherapy arm must be willing to refrain from sperm donation during this time • Incl. 3f: Azoospermic males are exempt from contraceptive requirements. WOCBP who are continuously not heterosexually active are also exempt from contraceptive requirements, and still must undergo pregnancy testing as described in Section 2. <p><u>Exclude:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Excl. 4j: Positive pregnancy test at enrollment or prior to administration of study medication 	<ul style="list-style-type: none"> • Incl. 8: Female subjects of childbearing potential must be willing to use an adequate method of contraception as outlined in Section 5.7.2 – Contraception, for the course of the study starting with the first dose of study therapy through 180 days after the last dose of study therapy for the chemotherapy arm and 120 days for pembrolizumab (MK3475) arm, whichever is later. Note: Abstinence is acceptable if this is the usual lifestyle and preferred contraception for the subject. • Incl. 9: Male subjects of childbearing potential must agree to use an adequate method of contraception as outlined in Section 5.7.2 – Contraception, starting with the first dose of study therapy through 180 days after the last dose of study therapy for the chemotherapy arm and 120 days for pembrolizumab (MK-3475) arm, whichever is later. Note: Abstinence is acceptable if this is the usual lifestyle and preferred contraception for the subject. <p><u>Exclude:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Excl. 16: Is pregnant or breastfeeding, or expecting to conceive or father children within the projected duration of the trial, starting with the screening visit through 180 days after the last dose of trial treatment for standard of care or 120 days after the last dose of pembrolizumab (MK-3475) arm.

Vollständige Darstellung der Folgetherapien in Studie CA209-8HW

Tabelle (Anhang) 26: Vollständige Darstellung der antineoplastischen Folgetherapie im Nivo+Ipi-Arm und Chemotherapie-Arm der Studie CA209-8HW

Studie CA209-8HW (1L-Stratum) ^a	Nivolumab + Ipilimumab (N = 202)	Chemotherapie (N = 101)	Insgesamt (N = 303)
Patient:innen mit einer beliebigen antineoplastischen Folgetherapie (%) ^{b, c}	57 (28,2)	70 (69,3)	127 (41,9)
Patient:innen mit einer nachfolgenden Radiotherapie (%)	3 (1,5)	0	3 (1,0)
Patient:innen mit einem nachfolgenden chirurgischen Eingriff (%)	7 (3,5)	6 (5,9)	13 (4,3)
Patient:innen mit einer nachfolgenden systemischen Therapie (%) ^c	50 (24,8)	68 (67,3)	118 (38,9)
Crossover auf Nivolumab + Ipilimumab im Rahmen der Studie	0	46 (45,5)	46 (15,2)
Systemische Folgetherapie außerhalb der Studie	50 (24,8)	22 (21,8)	72 (23,8)
CTLA4-Inhibitor	3 (1,5)	3 (3,0)	6 (2,0)
Ipilimumab	3 (1,5)	3 (3,0)	6 (2,0)
PD1- oder PDL1-Inhibitor	17 (8,4)	21 (20,8)	38 (12,5)
Pembrolizumab	11 (5,4)	15 (14,9)	26 (8,6)
Nivolumab	6 (3,0)	5 (5,0)	11 (3,6)
Tislelizumab	0	1 (1,0)	1 (0,3)
EGFR-Inhibitoren	10 (5,0)	2 (2,0)	12 (4,0)
Cetuximab	8 (4,0)	1 (1,0)	9 (3,0)
Panitumumab	2 (1,0)	1 (1,0)	3 (1,0)
MEK-, NRAS-, oder BRAF-Inhibitor	2 (1,0)	1 (1,0)	3 (1,0)
Encorafenib	2 (1,0)	1 (1,0)	3 (1,0)
Andere systemische Krebstherapien	35 (17,3)	8 (7,9)	43 (14,2)
Fluorouracil	27 (13,4)	5 (5,0)	32 (10,6)
Irinotecan	18 (8,9)	5 (5,0)	23 (7,6)
Capecitabin	5 (2,5)	1 (1,0)	6 (2,0)
Irinotecan Hydrochlorid	1 (0,5)	1 (1,0)	2 (0,7)
Tipiracil Hydrochlorid + Trifluridin	2 (1,0)	0	2 (0,7)
Antineoplastische Mittel	1 (0,5)	0	1 (0,3)

Studie CA209-8HW (1L-Stratum) ^a	Nivolumab + Ipilimumab (N = 202)	Chemotherapie (N = 101)	Insgesamt (N = 303)
Pemetrexed	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Raltitrexed	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Tipiracil + Trifluridin	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Platinhaltige Verbindungen	23 (11,4)	3 (3,0)	26 (8,6)
Oxaliplatin	21 (10,4)	3 (3,0)	24 (7,9)
Carboplatin	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin	1 (0,5)	0	1 (0,3)
VEGF/R-Inhibitor	18 (8,9)	5 (5,0)	23 (7,6)
Bevacizumab	18 (8,9)	5 (5,0)	23 (7,6)
Aflibercept	3 (1,5)	0	3 (1,0)
Weitere Wirkstoffe	25 (12,4)	5 (5,0)	30 (9,9)
Folinsäure	16 (7,9)	4 (4,0)	20 (6,6)
Calciumfolinat	5 (2,5)	0	5 (1,7)
Dihydroquercetin	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Folinsäure	1 (0,5)	0	1 (0,3)
GAD20 209 FSP + MVA 209 FSP	1 (0,5)	0	1 (0,3)
Prüfpräparat	0	1 (1,0)	1 (0,3)
Moxifloxacin Hydrochlorid	1 (0,5)	0	1 (0,3)

Quellen: Datenschnitt 30.04.2025 der Studie CA209-8HW

a: Die dargestellte Population aus Studie CA209-8HW umfasst alle Teilnehmenden aus dem Randomisierungsstratum ohne vorherige Therapien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (gemäß Angabe im IRT), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

b: Patient:innen konnten mehr als eine Folgetherapie erhalten. Als Folgetherapien wurden, abweichend vom CSR der Studie CA209-8HW, ausschließlich Therapien berücksichtigt, die nach Abbruch der Studientherapie erfolgten (bzw. nach Randomisierung bei nicht behandelten Patient:innen).

c: Crossover auf Nivolumab + Ipilimumab im Rahmen der Studie wurde ebenfalls als Folgetherapie gezählt.

Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkte OS gemäß der zweiten Interimsanalyse und der Analyse zu Studienende der KEYNOTE-177

Abbildung basierend auf Rekonstruktion der Überlebenszeitdaten aus den Kaplan-Meier-Kurven der KEYNOTE-177 (2. Interimsanalyse) nach Methode von Guyot.

Abbildung (Anhang) 2: Gemeinsame Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt OS aus den Studien CA209-8HW (1L-Stratum) und KEYNOTE-177 (zweite Interimsanalyse)

Abbildung basierend auf Rekonstruktion der Überlebenszeitdaten aus den Kaplan-Meier-Kurven der KEYNOTE-177 (Studienende) nach Methode von Guyot.

Abbildung (Anhang) 3: Gemeinsame Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt OS aus den Studien CA209-8HW (1L-Stratum) und KEYNOTE-177 (Studienende)

Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS gemäß der Analyse zu Studienende der KEYNOTE-177

Abbildung basierend auf Rekonstruktion der Überlebenszeitdaten aus den Kaplan-Meier-Kurven der KEYNOTE-177 (Studienende) nach Methode von Guyot.

Abbildung (Anhang) 4: Gemeinsame Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS aus den Studien CA209-8HW (1L-Stratum) und KEYNOTE-177 (Studienende)

Subgruppenanalysen zum Endpunkt OS gemäß der Analyse zu Studienende der KEYNOTE-177

Tabelle (Anhang) 27: Adjustierter indirekter Vergleich zum Endpunkt OS basierend auf den Ergebnissen der Studien CA209-8HW und KEYNOTE-177 – Subgruppenanalysen (basierend auf der Analyse zu Studienende der KEYNOTE-177)

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben							
<i>Subgruppenanalyse nach Alter</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^a							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• ≤ 70 Jahre	149	36 (24,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	67	67 (52,2)	33,9 [19,7; N.A.]	0,37 [0,23; 0,59]
• > 70 Jahre	53	18 (34,0)	N.A. [52,2; N.A.]	34	34 (44,1)	50,3 [14,8; N.A.]	0,65 [0,32; 1,30]
KEYNOTE-177^a – Studienende							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• ≤ 70 Jahre	-	-	-	-	-	-	0,58 [0,39; 0,87]
• > 70 Jahre	-	-	-	-	-	-	1,02 [0,61; 1,70]
Adjustierter indirekter Vergleich^b							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• ≤ 70 Jahre							0,64 [0,34; 1,18] p = 0,1544
• > 70 Jahre							0,64 [0,27; 1,52] p = 0,3091
<i>Heterogenität:^c</i> <i>p = 0,9984</i>							

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben							
<i>Subgruppenanalyse nach Geschlecht</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^a							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• Männlich	95	26 (27,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	45	23 (51,1)	45,5 [27,4; N.A.]	0,49 [0,28; 0,86]
• Weiblich	107	28 (26,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	56	27 (48,2)	35,1 [16,3; N.A.]	0,41 [0,24; 0,70]
KEYNOTE-177^a – Studienende							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• Männlich	-	-	-	-	-	-	0,61 [0,39; 0,97]
• Weiblich	-	-	-	-	-	-	0,85 [0,55; 1,31]
Adjustierter indirekter Vergleich^b							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• Männlich							0,80 [0,39; 1,65] p = 0,5525
• Weiblich							0,48 [0,24; 0,96] p = 0,0381
							<i>Heterogenität:^c</i> <i>p = 0,3168</i>

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben							
<i>Subgruppenanalyse nach ECOG-Performance-Status</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^a							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• ECOG 0	111	23 (20,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	52	21 (40,4)	N.A. [33,9; N.A.]	0,49 [0,27; 0,89]
• ECOG 1	91	31 (34,1)	N.A. [55,2; N.A.]	49	29 (59,2)	24,9 [7,8; 45,6]	0,39 [0,23; 0,65]
KEYNOTE-177^a – Studienende							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• ECOG 0	-	-	-	-	-	-	0,57 [0,36; 0,93]
• ECOG 1	-	-	-	-	-	-	0,85 [0,56; 1,28]
Adjustierter indirekter Vergleich^b							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• ECOG 0							0,86 [0,40; 1,84] p = 0,6973
• ECOG 1							0,46 [0,24; 0,89] p = 0,0214
							<i>Heterogenität:^c</i> <i>p = 0,2234</i>

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben							
<i>Subgruppenanalyse nach Region</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^a							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• Asien	19	4 (21,1)	N.A. [42,0; N.A.]	11	3 (27,3)	N.A. [16,7; N.A.]	0,83 [0,18; 3,72]
• Westeuropa/Nordamerika	115	31 (27,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	63	31 (49,2)	45,5 [24,9; N.A.]	0,45 [0,27; 0,75]
• Rest der Welt	68	19 (27,9)	N.A. [55,2; N.A.]	27	16 (59,3)	24,9 [10,5; N.A.]	0,35 [0,18; 0,68]
KEYNOTE-177^a – Studienende							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• Asien	-	-	-	-	-	-	0,62 [0,27; 1,41]
• Westeuropa/Nordamerika	-	-	-	-	-	-	0,80 [0,56; 1,16]
• Rest der Welt	-	-	-	-	-	-	0,48 [0,21; 1,09]
Adjustierter indirekter Vergleich^b							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• Asien							1,34 [0,24; 7,51] p = 0,7403
• Westeuropa/Nordamerika							0,56 [0,30; 1,05] p = 0,0722
• Rest der Welt							0,73 [0,25; 2,10] p = 0,5585
							<i>Heterogenität:^c p = 0,6304</i>

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben							
<i>Subgruppenanalyse nach Lokalisation des Primärtumors</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^a							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• Linksseitig	63	24 (38,1)	N.A. [52,2; N.A.]	33	18 (54,5)	32,5 [10,5; N.A.]	0,60 [0,32; 1,10]
• Rechtsseitig	139	30 (21,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	68	32 (47,1)	45,5 [27,4; N.A.]	0,37 [0,23; 0,61]
KEYNOTE-177^a – Studienende							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• Linksseitig	-	-	-	-	-	-	0,68 [0,38; 1,21]
• Rechtsseitig	-	-	-	-	-	-	0,74 [0,50; 1,08]
Adjustierter indirekter Vergleich^b							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• Linksseitig							0,88 [0,38; 2,06] p = 0,7720
• Rechtsseitig							0,50 [0,27; 0,93] p = 0,0288
<i>Heterogenität:^c</i> <i>p = 0,2891</i>							

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben							
<i>Subgruppenanalyse nach Diagnosestadium</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^a							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• Erstdiagnose in früherem Stadium	85	20 (23,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	50	22 (44,0)	50,3 [32,5; N.A.]	0,45 [0,25; 0,83]
• Erstdiagnose im Stadium IV	116	33 (28,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	51	28 (54,9)	26,3 [14,8; N.A.]	0,41 [0,25; 0,68]
KEYNOTE-177^a – Studienende							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• Erstdiagnose in früherem Stadium	-	-	-	-	-	-	0,71 [0,47; 1,08]
• Erstdiagnose im Stadium IV	-	-	-	-	-	-	0,77 [0,49; 1,23]
Adjustierter indirekter Vergleich^b							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• Erstdiagnose in früherem Stadium							0,63 [0,31; 1,32] p = 0,2209
• Erstdiagnose im Stadium IV							0,53 [0,27; 1,05] p = 0,0692
							<i>Heterogenität:^c</i> <i>p = 0,7321</i>

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben							
<i>Subgruppenanalyse nach BRAF/KRAS/NRAS -Mutationsstatus</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^a							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• BRAF, KRAS und NRAS alle Wildtyp	49	12 (24,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	25	13 (52,0)	32,5 [11,8; N.A.]	0,35 [0,16; 0,76]
• KRAS- oder NRAS-Mutation	36	9 (25,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	19	9 (47,4)	57,5 [5,0; N.A.]	0,43 [0,17; 1,07]
• BRAF-Mutation ^d	49	12 (24,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	26	10 (38,5)	N.A. [24,9; N.A.]	0,58 [0,25; 1,34]
KEYNOTE-177^a – Studienende							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• BRAF, KRAS und NRAS alle Wildtyp	-	-	-	-	-	-	0,51 [0,27; 0,96]
• KRAS- oder NRAS-Mutation	-	-	-	-	-	-	0,88 [0,46; 1,66]
• BRAF-Mutation ^d	-	-	-	-	-	-	0,78 [0,42; 1,42]
Adjustierter indirekter Vergleich^b							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• BRAF, KRAS und NRAS alle Wildtyp							0,69 [0,25; 1,87] p = 0,4626
• KRAS- oder NRAS-Mutation							0,49 [0,16; 1,50] p = 0,2107
• BRAF-Mutation ^d							0,74 [0,26; 2,10] p = 0,5756
							<i>Heterogenität:^c p = 0,8516</i>

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	N	Todesfälle n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben							
<i>Subgruppenanalyse nach Lokalisation der Metastasen</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^a							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• Lunge/Leber	100	36 (36,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	55	31 (56,4)	32,5 [24,9; N.A.]	0,58 [0,36; 0,93]
• Andere Lokalisation	99	16 (16,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	45	19 (42,2)	57,5 [17,6; N.A.]	0,30 [0,15; 0,59]
KEYNOTE-177^a – Studienende							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• Lunge/Leber	-	-	-	-	-	-	0,85 [0,57; 1,25]
• Andere Lokalisation	-	-	-	-	-	-	0,48 [0,28; 0,83]
Adjustierter indirekter Vergleich^b							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• Lunge/Leber							0,68 [0,37; 1,26] p = 0,2239
• Andere Lokalisation							0,63 [0,26; 1,50] p = 0,2919
<i>Heterogenität:^c p = 0,8722</i>							
Quellen: Datenschnitt 30.04.2025 der Studie CA209-8HW; KEYNOTE-177 Studienpublikation der 5-Jahres-Follow-up-Daten [28]							
a: Die dargestellte Population der 1L-Patient:innen aus Studie CA209-8HW umfasst alle Teilnehmenden aus dem Randomisierungsstratum ohne vorherige Therapien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (gemäß Angabe im IRT). Die dargestellte Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE-177 umfasst alle randomisierten Teilnehmenden (in die Studie wurden ausschließlich 1L-Patient:innen eingeschlossen).							
b: Indirekter Vergleich nach Bucher [1]							
c: Q-Test zum Vergleich der HR für Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab zwischen den Subgruppen.							
d: Die Subgruppe „BRAF-Mutation“ umfasst in Studie KEYNOTE-177 ausschließlich Mutationen vom Typ V600E, während in Studie CA209-8HW auch BRAF-Mutationen anderer Typen umfasst sein können.							
1L: Erstlinie; BRAF: v-Raf murines Sarkoma virales Onkogen Homolog B1; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology (zur Randomisierung verwendetes System); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N.A.: Nicht verfügbar (Median nicht erreicht); KRAS: Kirsten rat sarcome Proto-Onkogen Homolog; MSI-H: Hohe Mikrosatelliteninstabilität; NRAS: Neuroblastoma RAS Viral (V-Ras) Oncogene Homolog							

Kaplan-Meier-Kurven zu den UE-Gesamtraten aus Studie CA209-8HW

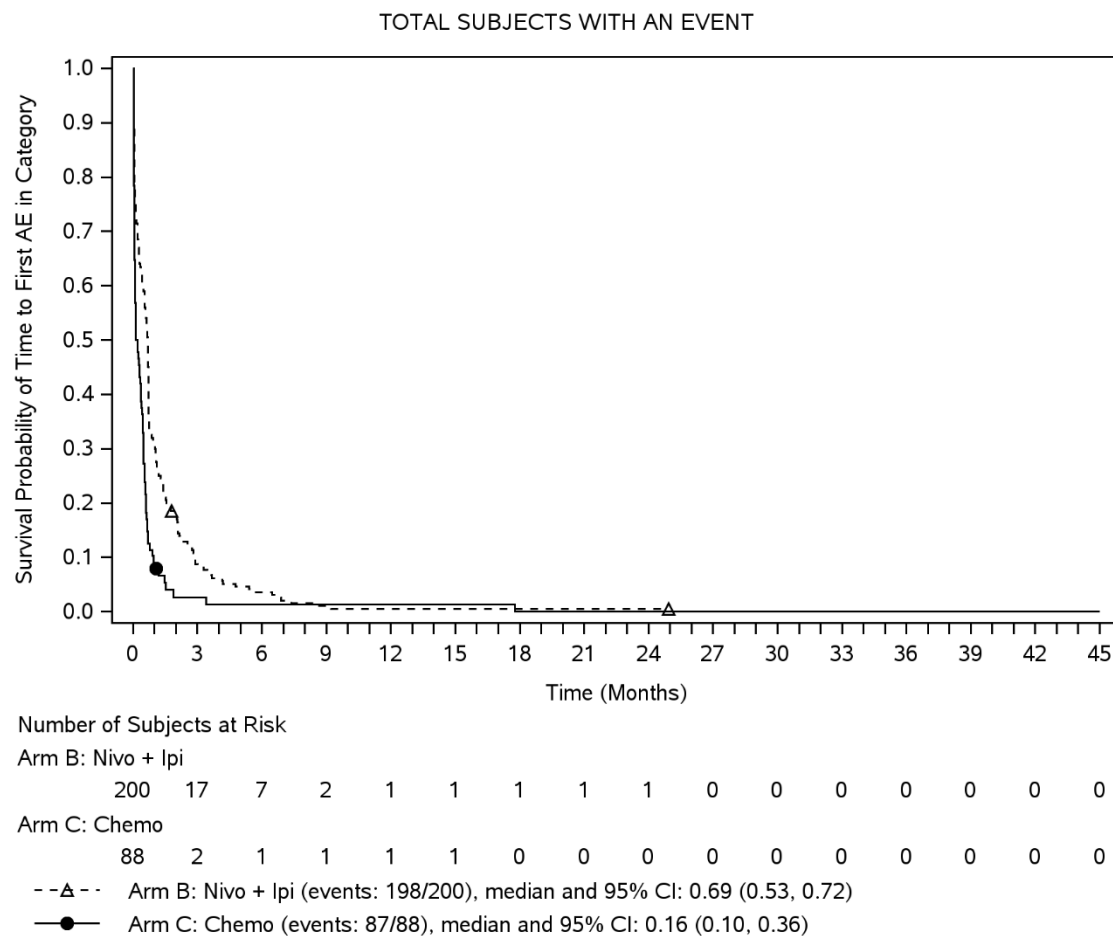
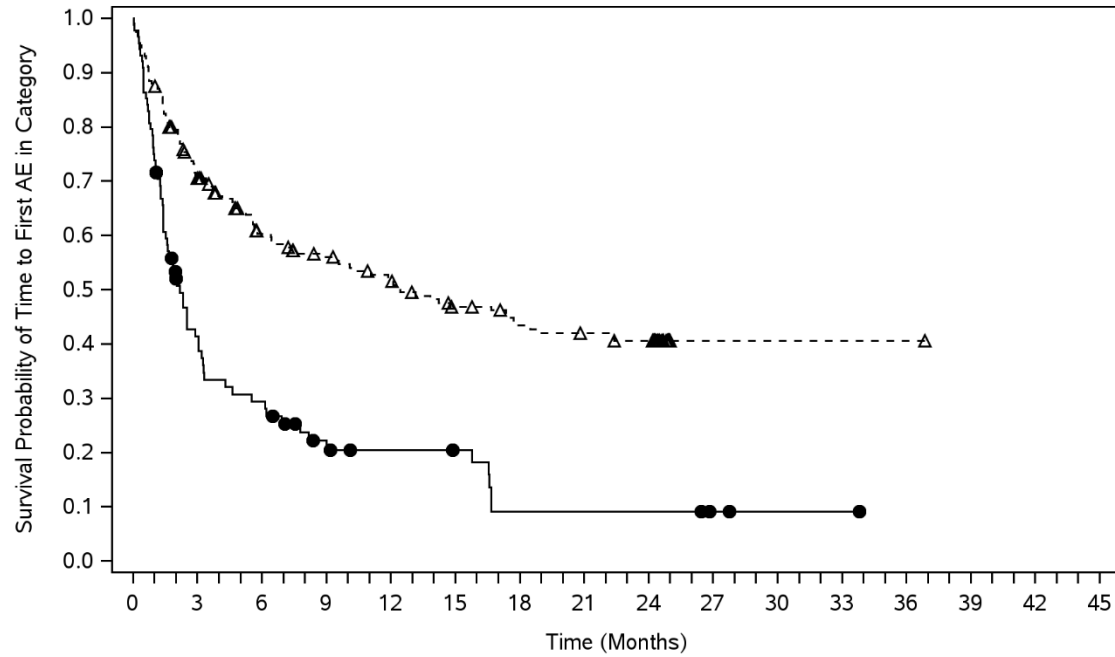


Abbildung (Anhang) 5: Ergebnisse zum Endpunkt UE aus Studie CA209-8HW (1L-Stratum) – Zeit bis zum ersten UE, Kaplan-Meier-Kurven

TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT



Number of Subjects at Risk

Arm B: Nivo + Ipi

200 133 100 89 80 69 62 59 56 1 1 1 1 0 0 0

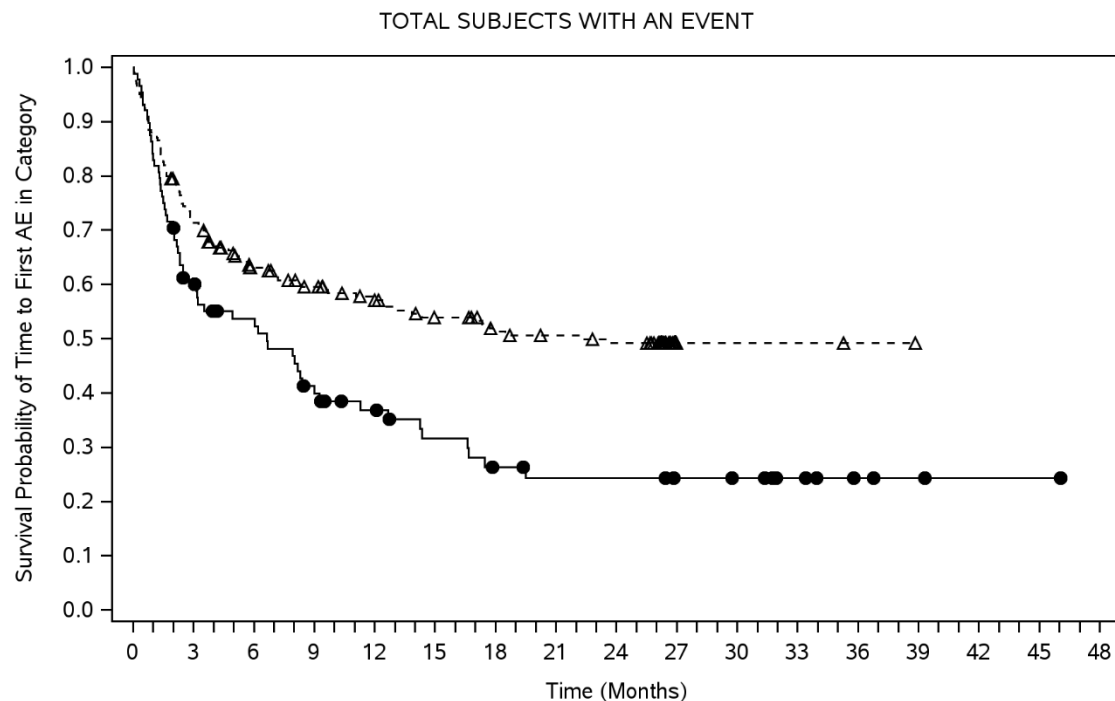
Arm C: Chemo

88 31 22 13 10 9 4 4 4 2 1 1 0 0 0 0

--△-- Arm B: Nivo + Ipi (events: 106/200), median and 95% CI: 12.45 (7.33, 18.86)

—●— Arm C: Chemo (events: 69/88), median and 95% CI: 2.17 (1.41, 3.06)

Abbildung (Anhang) 6: Ergebnisse zum Endpunkt UE aus Studie CA209-8HW (1L-Stratum) – Zeit bis zum ersten schweren UE, Kaplan-Meier-Kurven



Number of Subjects at Risk

Arm B: Nivo + Ipi

200 141 112 101 91 83 75 72 69 2 2 2 1 0 0 0 0

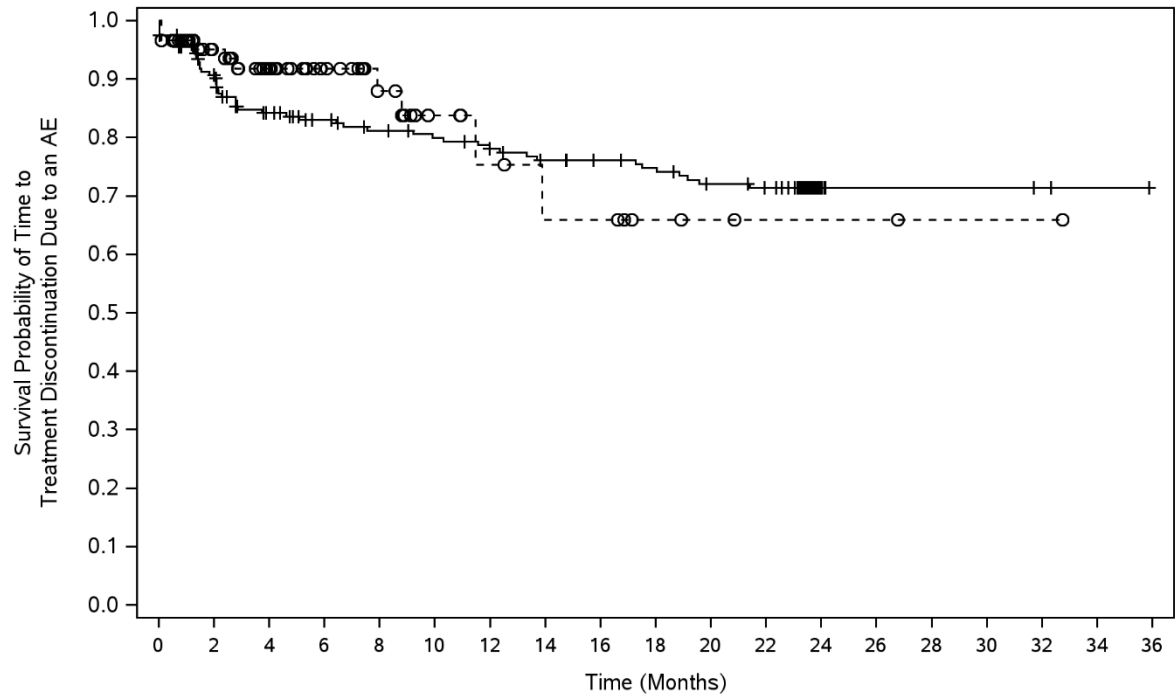
Arm C: Chemo

88 51 39 29 23 18 14 12 12 10 9 6 3 2 1 1 0

--△-- Arm B: Nivo + Ipi (events: 95/200), median and 95% CI: 22.28 (11.86, N.A.)

—●— Arm C: Chemo (events: 59/88), median and 95% CI: 6.64 (2.76, 9.26)

Abbildung (Anhang) 7: Ergebnisse zum Endpunkt UE aus Studie CA209-8HW (1L-Stratum) – Zeit bis zum ersten SUE, Kaplan-Meier-Kurven



Number of Subjects at Risk

Arm B: Nivo + Ipi

200 171 147 138 132 128 123 117 114 111 105 102 8 3 3 3 2 1 0

Arm C: Chemo

88 59 44 32 22 12 9 7 7 4 3 2 2 2 1 1 1 0 0

—+— Arm B: Nivo + Ipi (events: 50/200), median and 95% CI: N.A.

--○-- Arm C: Chemo (events: 10/88), median and 95% CI: N.A. (13.90, N.A.)

Abbildung (Anhang) 8: Ergebnisse zum Endpunkt UE aus Studie CA209-8HW (1L-Stratum) – Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE, Kaplan-Meier-Kurven

Ergänzende Auswertungen der UE auf Ebene der SOC und PT

Tabelle (Anhang) 28: Ergänzende Ergebnisse zum Endpunkt UE auf Ebene der SOC und PT – UE für die aus Studie KEYNOTE-177 keine Ergebnisse vorliegen, da sie ausschließlich in Studie CA209-8HW bei mindestens 10 % der Patient:innen (jegliche UE) bzw. 5 % der Patient:innen (schwere UE und SUE) oder 10 Patient:innen eines Arms auftraten

Studie CA209-8HW (1L-Stratum) ^a UE-Kategorie SOC/PT ^b	Nivolumab + Ipilimumab (N = 200)		Chemotherapie (N = 88)		Gruppenvergleich HR [95 %-KI] p-Wert ^c
	Pat. mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	Pat. mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	
Jegliche UE					
SOC: Endokrine Erkrankungen					
PT: Hyperthyreose	18 (9,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	1 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	7,39 [0,99; 55,39]; p = 0,0223
PT: Nebenniereninsuffizienz	20 (10,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0	N.A. [N.A.; N.A.]	Nicht berechenbar
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
PT: Thrombozytopenie	3 (1,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	9 (10,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,06 [0,01; 0,25]; p < 0,0001
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
PT: COVID-19	26 (13,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	6 (6,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,80 [0,32; 2,01]; p = 0,6350
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen					
Gesamt	19 (9,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	4 (4,5)	30,1 [N.A.; N.A.]	1,58 [0,53; 4,74]; p = 0,4081
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
PT: Hyperglykämie	11 (5,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	2 (2,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,57 [0,34; 7,31]; p = 0,5626
SOC: Untersuchungen					
PT: Amylase erhöht	16 (8,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	3 (3,4)	N.A. [16,3; N.A.]	1,78 [0,51; 6,18]; p = 0,3612
PT: Bilirubin im Blut erhöht	15 (7,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	4,63 [0,60; 35,47]; p = 0,1050
PT: Kreatinin im Blut erhöht	14 (7,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	3 (3,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,27 [0,36; 4,53]; p = 0,7122
PT: Lipase erhöht	24 (12,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	4 (4,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,71 [0,58; 5,03]; p = 0,3224
Schwere UE^d					
SOC: Endokrine Erkrankungen					
Gesamt	12 (6,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0	N.A. [N.A.; N.A.]	Nicht berechenbar
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamt	7 (3,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	7 (8,0)	N.A. [19,3; N.A.]	0,21 [0,07; 0,66]; p = 0,0040

Studie CA209-8HW (1L-Stratum) ^a UE-Kategorie SOC/PT ^b	Nivolumab + Ipilimumab (N = 200)		Chemotherapie (N = 88)		Gruppenvergleich
	Pat. mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	Pat. mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
SUE					
SOC: Endokrine Erkrankungen					
Gesamt	13 (6,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0	N.A. [N.A.; N.A.]	Nicht berechenbar
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamt	12 (6,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	4 (4,5)	N.A. [19,3; N.A.]	0,65 [0,19; 2,17]; p = 0,4807
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Gesamt	10 (5,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	1 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,80 [0,35; 22,49]; p = 0,3114
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamt	3 (1,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	6 (6,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,14 [0,03; 0,63]; p = 0,0031
Quellen: Datenschnitt 30.04.2025 der Studie CA209-8HW					
a: Die dargestellte Population aus Studie CA209-8HW umfasst alle Teilnehmenden aus dem Randomisierungsstratum ohne vorherige Therapien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (gemäß Angabe im IRT), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.					
b: Die vorliegende Auswertung umfasst ausschließlich UE, für die aus Studie KEYNOTE-177 keine Ergebnisse vorliegen, da sie ausschließlich in Studie CA209-8HW bei mindestens 10 % der Patient:innen (jegliche UE) bzw. 5 % der Patient:innen (schwere UE und SUE) oder 10 Patient:innen eines Arms auftraten. Ereignisse mit den PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ wurden ausgeschlossen.					
c: Stratifizierter Log-Rank-Test.					
d: Schwere UE definiert als CTCAE-Grad ≥ 3					
1L: Erstlinie; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology (zur Randomisierung verwendetes System); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N.A.: Nicht verfügbar (Median nicht erreicht); PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unterwünschtes Ereignis					

Literaturverzeichnis

1. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD (1997): The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*; 50(6):683-91.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, Erstlinie). [Zugriff: 19.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5018/2021-09-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-653_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM RL: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, Erstlinie). [Zugriff: 24.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7843/2021-09-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-653_TrG.pdf.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2025): Onkopedia Leitlinie: Rektumkarzinom. [Zugriff: 10.06.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2025): Onkopedia Leitlinie: Kolonkarzinom. [Zugriff: 10.06.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): IQWiG-Berichte – Nr. 976: Encorafenib (Kolorektalkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung. [Zugriff: 19.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3823/2020-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Encorafenib-D-551.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): IQWiG-Berichte – Nr. 1144: Pembrolizumab (Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung. [Zugriff: 19.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4607/2021-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-653.pdf.
8. MSD Sharp & Dohme GmbH (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3 B: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder dMMR bei Erwachsenen). [Zugriff: 19.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4601/2021_03_30_Modul3B_Pembrolizumab.pdf.
9. Pierre Fabre Pharma GmbH (2020): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3 A: Encorafenib (Braftovi®) (Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben). [Zugriff: 19.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3820/2020-06-30_Modul3A_Encorafenib.pdf.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): IQWiG-Berichte – Nr. 2083: Nivolumab (Kolorektalkarzinom mit dMMR oder MSI-H, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung. [Zugriff: 19.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8867/2025-09-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-1189.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): IQWiG-Berichte – Nr. 1438: Pembrolizumab (Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung. [Zugriff: 19.09.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-75_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
12. Ali SM, Gay LM, Elvin JA, Vergilio J-A, Ramkissoon SH, Suh J, et al. (2018): MSI-high and MSI-stable colorectal carcinomas (CRC): A comprehensive genomic profiling (CGP) study. *Journal of Clinical Oncology*; 36(15_suppl):3574-.
13. Franke AJ, Skelton WP, Starr JS, Parekh H, Lee JJ, Overman MJ, et al. (2019): Immunotherapy for Colorectal Cancer: A Review of Current and Novel Therapeutic Approaches. *J Natl Cancer Inst*; 111(11):1131-41.
14. Garcia-Carbonero R, González Astorga B, Vidal Tocino R, Contreras Toledo D, Pericay C, Fernández Montes A, et al. (2024): Real-world study on microsatellite instability and mismatch repair deficiency testing patterns among patients with metastatic colorectal cancer in Spain. *Clin Transl Oncol*; 26(4):864-71.
15. KIM JH, Kim C-g, Ahn JB, Jung M, Beom SH, Kim JH, et al. (2016): Abstract 808: Microsatellite instability in metastatic colorectal cancer (mCRC). *Cancer Research*; 76(14_Supplement):808-.
16. Lichtenstern CR, Ngu RK, Shalpour S, Karin M (2020): Immunotherapy, Inflammation and Colorectal Cancer. *Cells*; 9(3)
17. Mulet-Margalef N, Linares J, Badia-Ramentol J, Jimeno M, Sanz Monte C, Manzano Mozo JL, et al. (2023): Challenges and Therapeutic Opportunities in the dMMR/MSI-H Colorectal Cancer Landscape. *Cancers (Basel)*; 15(4)
18. Stein A, Folprecht G (2018): Immunotherapy of Colon Cancer. *Oncol Res Treat*; 41(5):282-5.
19. Woischke C, Michl M, Neumann J (2023): Molekularpathologie kolorektaler Karzinome. *Die Pathologie*; 44(5):279-86.
20. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2025): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4 Z: Nivolumab (OPDIVO®) (Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität). [Zugriff: 24.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8866/2025_06_12_Modul4Z_Nivolumab.pdf.
21. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 24.09.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

22. MSD Sharp & Dohme GmbH (2015): KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2025 [Zugriff: 24.09.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. MSD Sharp & Dohme GmbH (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4 B: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder dMMR bei Erwachsenen). [Zugriff: 24.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4602/2021_03_30_Modul4B_Pembrolizumab.pdf.
24. ClinicalTrials.gov (2024): Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177) [NCT02563002]. [Zugriff: 01.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02563002?term=NCT02563002&rank=1>.
25. André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. (2020): Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*; 383(23):2207-18.
26. European Medicines Agency (EMA) (2021): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) - Assessment report: Keytruda (pembrolizumab), Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0091. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0091-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
27. Diaz LA, Jr., Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. (2022): Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*; 23(5):659-70.
28. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt CJA, et al. (2025): Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 5-year follow-up from the randomized phase III KEYNOTE-177 study. *Ann Oncol*; 36(3):277-84.
29. André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. (2020): Protocol for: André T, Shiu K-K, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2207-18. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2017699/suppl_file/nejmoa2017699_protocol.pdf.
30. Bristol-Myers Squibb Company (2024): Clinical Protocol CA209-8HW, Amendment 10: A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab alone, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy in Participants with Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer [VERTRAULICH].
31. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. (2009): New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*; 45(2):228-47.

32. European Medicines Agency (EMA) (1995): ICH Topic E 2 A - Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting; Step 5: Note for Guidance on Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (CPMP/ICH/377/95). [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-topic-e-2-clinical-safety-data-management-definitions-and-standards-expedited-reporting-step_en.pdf.
33. Taberero J, Ros J, Élez E (2022): The Evolving Treatment Landscape in BRAF-V600E Mutated Metastatic Colorectal Cancer. American Society of Clinical Oncology Educational Book; (42):254-63.
34. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ (2012): Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. BMC Medical Research Methodology; 12(1):9.
35. Rohatgi A WebPlotDigitizer. Version 5.2. [Zugriff: 01.10.2025]. URL: <https://automeris.io/>.
36. Witold W. SP, Certara Inc., (2019): survivalnma: R package for conducting of Bayesian network meta- analyses of parametric survival curves. [Zugriff: 01.10.2025]. URL: <https://github.com/certara/survivalnma>.
37. Bristol-Myers Squibb Company (2025): Zusatzanalysen zur CA209-8HW: Zweite Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 30. April 2025.
38. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc; 94(4):451-5.

Nachreichung Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Tabelle 1: Adjustierter indirekter Vergleich zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Pembrolizumab – Subgruppenergebnisse zum Endpunkt UE

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten schweren UE^{b, c}							
<i>Subgruppenanalyse nach Alter</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^d							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• ≤ 70 Jahre	147	74 (50,3)	14,2 [7,0; N.A.]	59	40 (67,8)	1,9 [1,4; 3,2]	0,35 [0,24; 0,53]
• > 70 Jahre	53	32 (60,4)	10,2 [3,7; 18,9]	29	19 (65,5)	3,3 [1,4; 8,2]	0,57 [0,32; 1,03]
KEYNOTE-177^d – zweite Interimsanalyse							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• ≤ 70 Jahre	105	53 (50,5)	12,1 [7,0; N.A.]	103	77 (74,8)	2,2 [1,7; 2,9]	0,40 [0,28; 0,57]
• > 70 Jahre	48	33 (68,8)	6,9 [3,5; 12,8]	40	34 (85,0)	1,4 [0,5; 3,0]	0,41 [0,25; 0,68]
Adjustierter indirekter Vergleich^e							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• ≤ 70 Jahre							0,88 [0,51; 1,49] p = 0,6229
• > 70 Jahre							1,39 [0,64; 3,00] p = 0,4013
							<i>Heterogenität:^f</i> p = 0,3320

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten schweren UE^{b,c}							
<i>Subgruppenanalyse nach Geschlecht</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^d							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• Männlich	94	47 (50,0)	13,1 [7,0; N.A.]	43	30 (69,8)	2,3 [1,4; 5,5]	0,38 [0,24; 0,62]
• Weiblich	106	59 (55,7)	12,1 [4,7; 22,3]	45	29 (64,4)	2,0 [1,4; 4,3]	0,44 [0,28; 0,70]
KEYNOTE-177^d – zweite Interimsanalyse							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• Männlich	71	34 (47,9)	14,1 [7,7; N.A.]	75	55 (73,3)	2,8 [1,4; 3,3]	0,36 [0,23; 0,57]
• Weiblich	82	52 (63,4)	7,0 [4,0; 12,1]	68	56 (82,4)	1,8 [1,0; 2,3]	0,42 [0,28; 0,62]
Adjustierter indirekter Vergleich^e							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• Männlich							1,06 [0,55; 2,04] p = 0,8718
• Weiblich							1,05 [0,57; 1,92] p = 0,8805
							<i>Heterogenität:^f</i> <i>p = 0,9868</i>

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten schweren UE^{b,c}							
<i>Subgruppenanalyse nach ECOG-Performance-Status</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^d							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• ECOG 0	110	50 (45,5)	22,4 [10,1; N.A.]	49	33 (67,3)	3,1 [1,5; 6,9]	0,38 [0,24; 0,59]
• ECOG 1	90	56 (62,2)	9,5 [3,4; 12,5]	39	26 (66,7)	1,7 [1,1; 3,2]	0,43 [0,26; 0,72]
KEYNOTE-177^d – zweite Interimsanalyse							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• ECOG 0	75	40 (53,3)	12,1 [7,0; 31,9]	79	63 (79,7)	1,9 [1,0; 2,6]	0,34 [0,23; 0,52]
• ECOG 1	78	46 (59,0)	7,0 [4,0; 14,1]	64	48 (75,0)	2,4 [1,5; 3,2]	0,50 [0,33; 0,77]
Adjustierter indirekter Vergleich^e							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• ECOG 0							1,12 [0,61; 2,05] p = 0,7196
• ECOG 1							0,86 [0,44; 1,67] p = 0,6554
							<i>Heterogenität:^f</i> p = 0,5676

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten schweren UE^{b, c}							
<i>Subgruppenanalyse nach Region</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^d							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• Asien	19	7 (36,8)	N.A. [10,2; N.A.]	7	5 (71,4)	0,8 [0,4; N.A.]	0,07 [0,01; 0,37]
• Westeuropa/Nordamerika	113	66 (58,4)	10,1 [4,1; 17,7]	58	37 (63,8)	2,3 [1,6; 4,3]	0,53 [0,35; 0,81]
• Rest der Welt	68	33 (48,5)	12,4 [5,7; N.A.]	23	17 (73,9)	3,1 [1,0; 5,5]	0,35 [0,19; 0,65]
KEYNOTE-177^d – zweite Interimsanalyse							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• Asien	22	10 (45,5)	9,0 [4,9; N.A.]	25	22 (88,0)	2,4 [0,7; 3,2]	0,31 [0,15; 0,68]
• Westeuropa/Nordamerika	109	63 (57,8)	10,3 [5,7; 16,7]	105	77 (73,3)	2,2 [1,4; 3,0]	0,47 [0,33; 0,66]
• Rest der Welt	22	13 (59,1)	11,5 [3,3; 31,9]	13	12 (92,3)	0,7 [0,1; 2,5]	0,14 [0,06; 0,37]
Adjustierter indirekter Vergleich^e							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• Asien							0,23 [0,03; 1,60] p = 0,1362
• Westeuropa/Nordamerika							1,13 [0,65; 1,94] p = 0,6652
• Rest der Welt							2,50 [0,83; 7,50] p = 0,1019
							<i>Heterogenität:^f</i> <i>p = 0,1021</i>

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten SUE^c							
<i>Subgruppenanalyse nach Alter</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^d							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• ≤ 70 Jahre	147	63 (42,9)	N.A. [13,8; N.A.]	59	33 (55,9)	3,6 [2,2; 9,3]	0,50 [0,32; 0,77]
• > 70 Jahre	53	32 (60,4)	8,1 [3,5; 23,6]	29	12 (41,4)	9,0 [4,9; N.A.]	1,26 [0,64; 2,47]
KEYNOTE-177^d – zweite Interimsanalyse							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• ≤ 70 Jahre	105	37 (35,2)	N.A. [18,6; N.A.]	103	52 (50,5)	10,2 [4,4; 21,2]	0,54 [0,35; 0,83]
• > 70 Jahre	48	25 (52,1)	10,7 [5,1; N.A.]	40	23 (57,5)	4,2 [2,5; N.A.]	0,72 [0,40; 1,27]
Adjustierter indirekter Vergleich^e							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• ≤ 70 Jahre							0,93 [0,50; 1,71] p = 0,8065
• > 70 Jahre							1,75 [0,72; 4,26] p = 0,2171
							<i>Heterogenität:^f</i> p = 0,2485

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten SUE^c							
<i>Subgruppenanalyse nach Geschlecht</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^d							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• Männlich	94	45 (47,9)	17,9 [8,3; N.A.]	43	25 (58,1)	6,2 [2,2; 9,3]	0,54 [0,33; 0,90]
• Weiblich	106	50 (47,2)	23,6 [5,8; N.A.]	45	20 (44,4)	9,0 [2,3; N.A.]	0,81 [0,48; 1,37]
KEYNOTE-177^d – zweite Interimsanalyse							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• Männlich	71	25 (35,2)	N.A. [13,3; N.A.]	75	37 (49,3)	10,2 [6,9; 21,2]	0,56 [0,34; 0,93]
• Weiblich	82	37 (45,1)	19,9 [10,4; N.A.]	68	38 (55,9)	3,7 [2,8; N.A.]	0,64 [0,40; 1,01]
Adjustierter indirekter Vergleich^e							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• Männlich							0,96 [0,47; 1,96] p = 0,9201
• Weiblich							1,27 [0,63; 2,55] p = 0,5093
<i>Heterogenität:^f</i> <i>p = 0,5930</i>							

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten SUE^c							
<i>Subgruppenanalyse nach ECOG-Performance-Status</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^d							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• ECOG 0	110	46 (41,8)	N.A. [14,4; N.A.]	49	23 (46,9)	9,0 [8,0; N.A.]	0,66 [0,40; 1,10]
• ECOG 1	90	49 (54,4)	12,4 [4,0; N.A.]	39	22 (56,4)	3,2 [1,6; N.A.]	0,65 [0,38; 1,09]
KEYNOTE-177^d – zweite Interimsanalyse							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• ECOG 0	75	29 (38,7)	N.A. [11,9; N.A.]	79	44 (55,7)	7,0 [3,4; 20,8]	0,50 [0,31; 0,81]
• ECOG 1	78	33 (42,3)	17,6 [10,4; N.A.]	64	31 (48,4)	9,1 [3,3; N.A.]	0,75 [0,46; 1,23]
Adjustierter indirekter Vergleich^e							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• ECOG 0							1,32 [0,66; 2,65] p = 0,4353
• ECOG 1							0,87 [0,42; 1,78] p = 0,6972
							<i>Heterogenität:^f</i> p = 0,4110

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten SUE^c							
<i>Subgruppenanalyse nach Region</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^d							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• Asien	19	7 (36,8)	N.A. [6,5; N.A.]	7	3 (42,9)	N.A. [0,6; N.A.]	0,40 [0,09; 1,74]
• Westeuropa/Nordamerika	113	60 (53,1)	17,2 [4,7; N.A.]	58	31 (53,4)	8,3 [2,0; 19,5]	0,75 [0,48; 1,17]
• Rest der Welt	68	28 (41,2)	N.A. [11,1; N.A.]	23	11 (47,8)	8,0 [3,2; N.A.]	0,65 [0,32; 1,33]
KEYNOTE-177^d – zweite Interimsanalyse							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• Asien	22	6 (27,3)	N.A. [7,0; N.A.]	25	11 (44,0)	20,8 [3,4; N.A.]	0,53 [0,19; 1,46]
• Westeuropa/Nordamerika	109	47 (43,1)	17,7 [11,9; N.A.]	105	55 (52,4)	7,8 [3,4; 21,2]	0,64 [0,43; 0,96]
• Rest der Welt	22	9 (40,9)	19,9 [5,6; N.A.]	13	9 (69,2)	4,2 [0,7; N.A.]	0,34 [0,13; 0,89]
Adjustierter indirekter Vergleich^e							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• Asien							0,75 [0,13; 4,56] p = 0,7590
• Westeuropa/Nordamerika							1,17 [0,64; 2,13] p = 0,6042
• Rest der Welt							1,91 [0,58; 6,33] p = 0,2886
							<i>Heterogenität:^f</i> <i>p = 0,6605</i>

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE^g							
<i>Subgruppenanalyse nach Alter</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^d							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• ≤ 70 Jahre	147	29 (19,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	59	8 (13,6)	N.A. [11,5; N.A.]	0,86 [0,39; 1,93]
• > 70 Jahre	53	21 (39,6)	N.A. [17,3; N.A.]	29	2 (6,9)	N.A. [7,9; N.A.]	3,40 [0,78; 14,80]
KEYNOTE-177^d – zweite Interimsanalyse							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• ≤ 70 Jahre	105	12 (11,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	103	10 (9,7)	N.A. [27,8; N.A.]	0,88 [0,37; 2,08]
• > 70 Jahre	48	9 (18,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	40	7 (17,5)	N.A. [11,9; N.A.]	0,84 [0,31; 2,31]
Adjustierter indirekter Vergleich^e							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• ≤ 70 Jahre							0,98 [0,30; 3,17] p = 0,9695
• > 70 Jahre							4,05 [0,68; 24,04] p = 0,1240
							<i>Heterogenität:^f</i> <i>p = 0,1920</i>

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE^g							
<i>Subgruppenanalyse nach Geschlecht</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^d							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• Männlich	94	24 (25,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	43	4 (9,3)	N.A. [13,9; N.A.]	1,87 [0,64; 5,49]
• Weiblich	106	26 (24,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	45	6 (13,3)	N.A. [11,5; N.A.]	0,89 [0,35; 2,24]
KEYNOTE-177^d – zweite Interimsanalyse							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• Männlich	71	7 (9,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	75	7 (9,3)	N.A. [27,8; N.A.]	0,69 [0,23; 2,04]
• Weiblich	82	14 (17,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	68	10 (14,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,92 [0,41; 2,10]
Adjustierter indirekter Vergleich^e							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• Männlich							2,71 [0,59; 12,54] p = 0,2020
• Weiblich							0,97 [0,28; 3,33] p = 0,9581
							<i>Heterogenität:^f</i> <i>p = 0,3050</i>

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE^g							
<i>Subgruppenanalyse nach ECOG-Performance-Status</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^d							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• ECOG 0	110	28 (25,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	49	7 (14,3)	N.A. [11,5; N.A.]	1,33 [0,57; 3,08]
• ECOG 1	90	22 (24,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	39	3 (7,7)	N.A. [8,8; N.A.]	1,22 [0,34; 4,31]
KEYNOTE-177^d – zweite Interimsanalyse							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• ECOG 0	75	10 (13,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	79	13 (16,5)	N.A. [27,8; N.A.]	0,55 [0,24; 1,29]
• ECOG 1	78	11 (14,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	64	4 (6,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,96 [0,62; 6,23]
Adjustierter indirekter Vergleich^e							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• ECOG 0							2,42 [0,73; 7,96] p = 0,1462
• ECOG 1							0,62 [0,11; 3,46] p = 0,5881
							<i>Heterogenität:^f</i> p = 0,2028

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE^g							
<i>Subgruppenanalyse nach Region</i>							
CA209-8HW (1L-Stratum)^d							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie							
• Asien	19	4 (21,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	7	1 (14,3)	N.A. [2,4; N.A.]	1,00 [0,11; 9,33]
• Westeuropa/Nordamerika	113	32 (28,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	58	8 (13,8)	N.A. [11,5; N.A.]	1,17 [0,52; 2,60]
• Rest der Welt	68	14 (20,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	23	1 (4,3)	N.A. [8,8; N.A.]	2,96 [0,38; 22,97]
KEYNOTE-177^d – zweite Interimsanalyse							
Pembrolizumab vs. Chemotherapie							
• Asien	22	2 (9,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	25	0	N.A. [N.A.; N.A.]	n. b.
• Westeuropa/Nordamerika	109	17 (15,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	105	14 (13,3)	27,8 [27,8; N.A.]	0,82 [0,40; 1,70]
• Rest der Welt	22	2 (9,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	13	3 (23,1)	N.A. [4,2; N.A.]	0,39 [0,07; 2,34]
Adjustierter indirekter Vergleich^e							
Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab							
• Asien							n. b.
• Westeuropa/Nordamerika							1,43 [0,48; 4,21] p = 0,5197
• Rest der Welt							7,59 [0,51; 112,83] p = 0,1411
							<i>Heterogenität:^f p = 0,2600^h</i>

Endpunkt Subgruppenmerkmal Studie/Vergleich Subgruppe	Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab			Chemotherapie			Gruppenvergleich
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	KM-Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] p-Wert
<p>Quellen: Datenschnitt 30.04.2025 der Studie CA209-8HW; Anhang 4-G des Modul 4 B des Nutzendossiers zu Pembrolizumab im Anwendungsgebiet Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR in der Erstlinie</p> <p>a: Berichtete Medianwerte aus Studie KEYNOTE-177 wurden zur einheitlichen Darstellung von Wochen in Monate umgerechnet.</p> <p>b: Schwere UE definiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>c: Ereignisse mit den MedDRA PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ wurden in beiden Studien ausgeschlossen.</p> <p>d: Die dargestellte Population aus Studie CA209-8HW umfasst alle Teilnehmenden aus dem Randomisierungsstratum ohne vorherige Therapien zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (gemäß Angabe im IRT), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die dargestellte Population der Studie KEYNOTE-177 umfasst alle randomisierten Teilnehmenden (in die Studie wurden ausschließlich 1L-Patient:innen eingeschlossen), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>e: Indirekter Vergleich nach Bucher</p> <p>f: Q-Test zum Vergleich der HR für Nivolumab + Ipilimumab vs. Pembrolizumab zwischen den Subgruppen.</p> <p>g: Abbruch aller Wirkstoffe der Studienmedikation</p> <p>h: Die Region „Asien“ wurde bei der Berechnung der Q-Statistik nicht berücksichtigt.</p> <p>1L: Erstlinie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology (zur Randomisierung verwendetes System); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N.A.: Nicht verfügbar (Median nicht erreicht); n. b.: Nicht berechenbar; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unterwünschtes Ereignis</p>							

5.2 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Datum	6. Oktober 2025
Stellungnahme zu	Nivolumab / Ipilimumab kolorektales Karzinom
Stellungnahme von	<i>AIO, DGHO, DGVS</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) in Kombination mit Ipilimumab (Yervoy®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des Kolorektalkarzinoms. Nivolumab wird in Kombination mit Ipilimumab angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR). Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Nivolumab / Ipilimumab</p> <table border="1" data-bbox="165 880 1377 1034"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Sub-gruppen</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>Pembrolizumab</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die vom G-BA festgelegten ZVT entspricht dem aktuellen Standard. Basis der Nutzenbewertung ist CheckMATE 8HW, eine internationale, randomisierte, dreiarmlige Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von Nivolumab und Nivolumab / Ipilimumab versus Chemotherapie in der Therapie von Pat. mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinoms mit Nachweis einer hochfrequenten Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) 	Sub-gruppen	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine	Pembrolizumab	nicht belegt	-	nicht belegt	-	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Zu spezifischen Aspekten siehe unten.</p>
Sub-gruppen			ZVT	pU		IQWiG											
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit												
keine	Pembrolizumab	nicht belegt	-	nicht belegt	-												

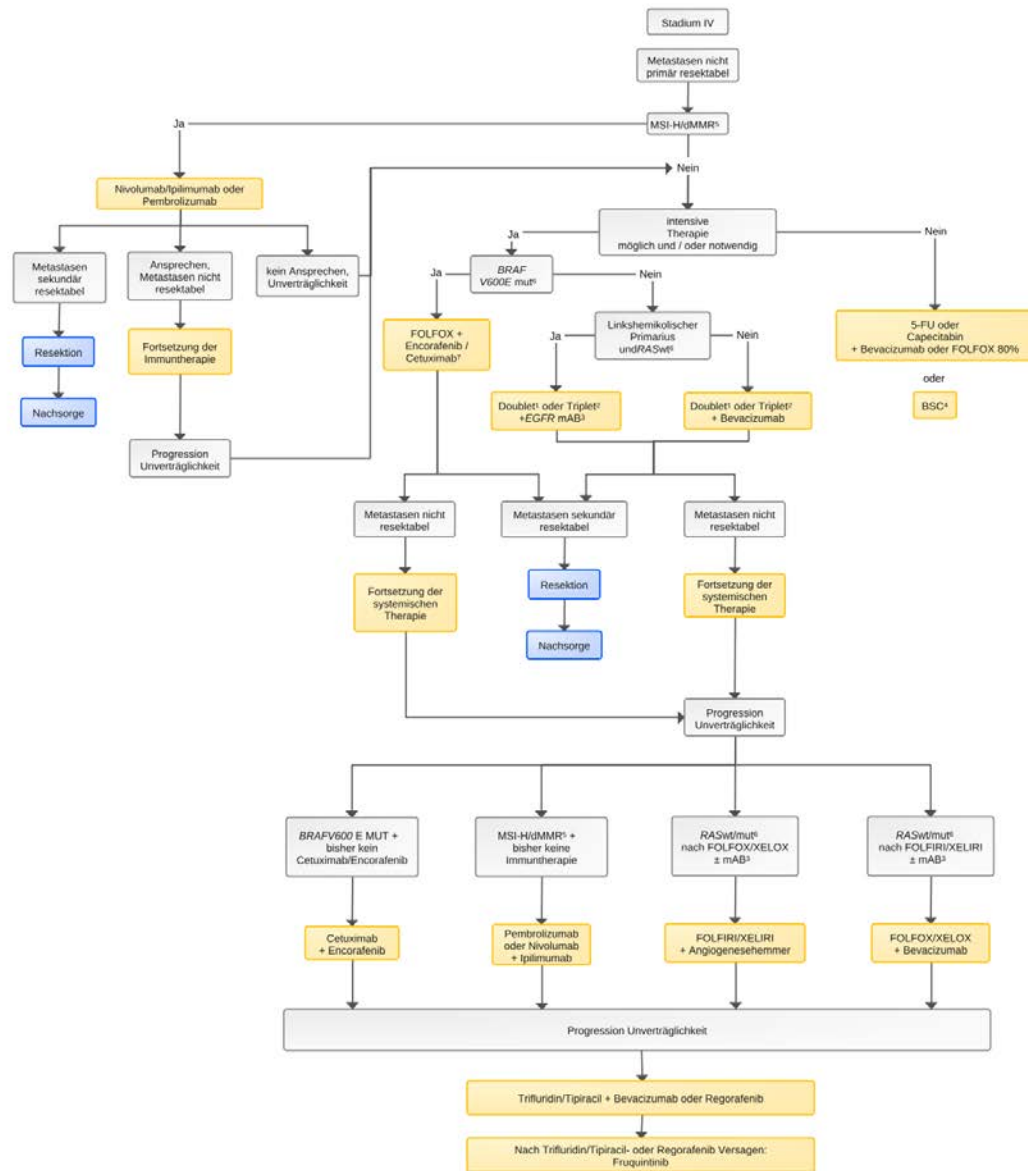
Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR). Bei der aktuellen Bewertung wurden nur Pat. in der Erstlinientherapie berücksichtigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab / Ipilimumab führte als Erstlinientherapie gegenüber Chemotherapie zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit mit einer Hazard Ratio von 0,32. Das progressionsfreie Überleben nach 12 Monaten betrug 71% vs 24%, nach 24 Monaten 63% vs 15%. • Der positive Effekt war in allen Subgruppen nachweisbar unabhängig vom BRAF, KRAS und NRAS-Mutationsstatus. • Die Daten zur Überlebenszeit sind noch unreif. In der Auswertung des Dossiers zeigt sich eine etwa doppelt so hohe Todesfallrate im Chemotherapie- versus dem Nivolumab / Ipilimumab-Arm. Zu berücksichtigen ist, dass 67,5% der Pat. im Chemotherapie-Arm im Verlauf eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitortherapien erhielten. • Das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab / Ipilimumab entspricht den bisherigen Erfahrungen mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. • Unterschiede beim Patient-Reported-Outcome zugunsten von Nivolumab / Ipilimumab sind vor allem durch Unterschiede im Nebenwirkungsprofil gegenüber Chemotherapie bedingt. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Nivolumab auf der Basis von CheckMATE 8HW den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Immuncheckpoint-Inhibitoren sind jetzt der Standard in der Erstlinientherapie von Pat. mit MSI-H/dMMR, nicht resezierbarem oder metastasiertem Kolorektalkarzinom. Daten zum direkten Vergleich von Nivolumab / Ipilimumab versus Pembrolizumab liegen nicht vor. Der Vergleich zwischen Nivolumab/Ipilimumab versus Nivolumab in der CheckMATE 8HW suggeriert einen klaren Nutzen der zusätzlichen CTLA4-Blockade.</p> <p>Die Studie unterstreicht die Bedeutung einer qualitätsgesicherten Bestimmung einer hochfrequenten Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR).</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Einleitung</p> <p>Das kolorektale Karzinom ist biologisch heterogen. Der „klassische“ Weg der Adenom-Karzinom-Sequenz ist molekularbiologisch mit primären Mutationen im APC-Gen und chromosomaler Instabilität assoziiert. Ein anderer Entstehungsweg geht über die sogenannten serratierten Adenome mit epigenetischen Promotor-(CpG)-Methylierungen und hoher Mikrosatelliten-Instabilität, daneben gibt es Mischformen. Innerhalb dieser Gruppen gibt es eine breite biologische Vielfalt, auch abhängig von der anatomischen Lokalisation innerhalb des Dickdarms.</p> <p>Die Prognose von Pat. mit Kolorektalkarzinom ist abhängig vom Krankheitsstadium bei Erstdiagnose und weiteren biologischen Risikofaktoren. Die Therapie orientiert sich an den Stadien [1-3].</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Trotz effektiver Primärtherapie und Fortschritten in der adjuvanten Behandlung treten bei etwa 35-45% der Pat. Fernmetastasen auf. Die Rückfallrate ist am höchsten in den ersten beiden Jahren nach Erstdiagnose, nach mehr als 5 Jahren sind Rückfälle selten. Bei einer Subgruppe von Pat. ist auch in dieser Situation eine Heilung möglich. Ein aktueller Therapiealgorithmus ist in der Abbildung dargestellt [2].</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Therapiestruktur im Stadium IV bei primär nicht resektablen Metastasen



Legende:

¹ Doublet - Kombination von Fluoropyrimidin plus entweder Oxaliplatin oder Irinotecan

² Triplet - Kombination von Fluoropyrimidin plus Oxaliplatin und Irinotecan

³ mAB - monoklonaler Antikörper

⁴ BSC - Best Supportive Care

⁵ MSI-H/dMMR - microsatellite instability-high/deficient DNA mismatch repair

⁶ mut - mutiert; wt - Wildtyp (unmutiert)

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Kolorektale Karzinome, in deren Tumorgewebe eine Mikrosatelliteninstabilität nachgewiesen wurde, sind hochsensitiv gegenüber Immuncheckpoint-Inhibitoren [4-7]. Die erste Zulassung beim metastasierten MSI-I/dMMR kolorektalen Karzinom erfolgte für Pembrolizumab auf der Basis der KEYNOTE-177-Studie [7]. Weitere aktuelle Empfehlungen betreffen Dostarlimab in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms [4] und Atezolizumab in der adjuvanten Situation im Stadium III [5].</p> <p>Die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab wurde in der 3-armigen CheckMATE 8HW-Studie [8] mit einer Nivolumab-Monotherapie und einem chemotherapiebasierten Standard-of-Care verglichen. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Therapie mit Nivolumab / Ipilimumab beim metastasierten MSI-I/dMMR kolorektalen Karzinom</p> <table border="1" data-bbox="163 866 1379 1153"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³ (HR⁴)</th> <th>Todesfälle⁵ (HR⁴)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CheckMATE 8HW [8, 9], Dossier</td> <td>Metastasiertes, MSI-H/dMMR kolorektales Karzinom</td> <td>Chemo-therapie</td> <td>Nivolumab + Ipilimumab</td> <td>303 (2:1)</td> <td>nicht vorgelegt</td> <td>6,21 vs n.e. 0,32⁷ p < 0,0001</td> <td>42,0 vs 22,0</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Pat.; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ Todesfälle – Anzahl; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie;</p>	Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	Todesfälle ⁵ (HR ⁴)	CheckMATE 8HW [8, 9], Dossier	Metastasiertes, MSI-H/dMMR kolorektales Karzinom	Chemo-therapie	Nivolumab + Ipilimumab	303 (2:1)	nicht vorgelegt	6,21 vs n.e. 0,32 ⁷ p < 0,0001	42,0 vs 22,0	
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	Todesfälle ⁵ (HR ⁴)										
CheckMATE 8HW [8, 9], Dossier	Metastasiertes, MSI-H/dMMR kolorektales Karzinom	Chemo-therapie	Nivolumab + Ipilimumab	303 (2:1)	nicht vorgelegt	6,21 vs n.e. 0,32 ⁷ p < 0,0001	42,0 vs 22,0										

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Nivolumab / Ipilimumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Der G-BA hat Pembrolizumab als ZVT festgelegt. Das entspricht den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften [1-3].</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>In der Gesamtschau bestimmt der G-BA daher Pembrolizumab als Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist CA209-8HW, eine internationale, randomisierte, dreiarmlige kontrollierte Phase III-Studie. Aufgenommen wurden Pat. mit metastasiertem oder rezidiviertem, nicht resezierbarem MSI/dMMR Kolorektalkarzinom. In die Studie wurden Pat. ohne und mit systemischer Vortherapie aufgenommen. Die Studie war dreiarmlig:</p> <p>Arm 1 Nivolumab Monotherapie</p> <p>Arm 2 Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</p> <p>Arm 3 Chemotherapie (mFOLFOX6, mFOLFOX6 + Bevacizumab, mFOLFOX6 + Cetuximab, FOLFIRI, FOLFIRI + Bevacizumab, FOLFIRI + Cetuximab)</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier die Ergebnisse einer Interimsanalyse der zulassungsbegründenden Studie CA209-8HW vor. Diese dreiarmlige 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</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [8,9]. Grundlage der aktuellen Bewertung ist der Vergleich zwischen Arm 2 und 3 in der Erstlinientherapie [9].</p>	<p>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.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Kolorektalkarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der weiteren, patientenrelevanten Endpunkte der Zulassungsstudie. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurden ,gemäß der präspezifizierten hierarchischen Teststrategie im Rahmen der bislang vorliegenden Interimsanalysen noch keine Auswertungen des Gesamtüberlebens vorgenommen. Als bestverfügbare Evidenz werden die Anzahl der Todesfälle pro Behandlungsarm dargestellt.</p>	<p>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 (Gesamtansprechrage), 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.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt von CA209-8HW. Sie wurde signifikant verlängert (HR 0,32), der Median im Nivolumab-/Ipilimumab-Arm war zum Datenschnitt noch nicht erreicht. Das progressionsfreie Überleben nach 12 Monaten betrug 71% vs. 24% und nach 24</p>	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Monaten 63% vs. 15%. Wurden nur die 86% der Studienteilnehmer mit zentral bestätigtem MSI/dMMR berücksichtigt, betrug das progressionsfreie Überleben 79% vs. 21% nach 12 Monaten und 72% vs. 14% nach 24 Monaten. Erwähnenswert ist, dass die Überlegenheit im Nivolumab-/Ipilimumab-Arm für alle Subgruppen nachgewiesen werden konnte. Hier besteht ein Unterschied zur Checkpoint-177 Studie, in der für Pembrolizumab kein Unterschied bezüglich des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden konnte [7].</p>	<p>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:</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurden mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29 und EQ-5D VAS erhoben. Während sich im EQ-5D VAS keine konsistenten Unterschiede zeigten, ergaben sich im EORTC QLQ-C30 numerische Unterschiede zugunsten von Nivolumab / Ipilimumab bei</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fatigue - Übelkeit und Erbrechen - Appetitminderung - Obstipation <p>und im EORTC QLQ-CR29 bei</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bauchschmerzen - Haarverlust 	<p><u>Studie CA209-8HW</u></p> <p>Bei der Studie CA209-8HW handelt es sich um eine im Jahr 2019 begonnene und derzeit noch laufende, offene, dreiarmlige, 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</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>- Geschmacksstörung</p>	<p>resezierbarem Kolorektalkarzinom mit dMMR oder MSI-H.</p> <p>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.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 wurden bei 23% der Pat. im Nivolumab / Ipilimumab-Arm und bei 48% im Chemotherapie-Arm berichtet. Eine Übersicht findet sich in der aktuellen Publikation, siehe Tabelle 3. Dabei ist zu beachten, dass sich die Auswertung auf Pat. beschränkt, die mindestens eine Therapiedosis erhalten haben.</p> <p><i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [9]</i></p>	<p>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</p>

Table 3. Treatment-Related Adverse Events in All Treated Patients.*

Event	Nivolumab plus Ipilimumab (N=200)		Chemotherapy (N=88)	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients with event (percent)</i>			
Any treatment-related adverse event	160 (80)	46 (23)	83 (94)	47 (53)
Treatment-related serious adverse event	38 (19)	32 (16)	17 (19)	14 (16)
Treatment-related adverse event leading to discontinuation of any drug in the regimen	33 (16)	23 (12)	28 (32)	9 (10)
Treatment-related death†	2 (1)	0	0	0
Treatment-related adverse event reported in ≥10% of patients in either group				
Pruritus	45 (22)	0	4 (5)	0
Diarrhea	42 (21)	2 (1)	45 (51)	4 (5)
Hypothyroidism	32 (16)	2 (1)	0	0
Asthenia	28 (14)	2 (1)	31 (35)	5 (6)
Fatigue	26 (13)	1 (<1)	12 (14)	1 (1)
Rash	21 (10)	2 (1)	7 (8)	0
Alanine aminotransferase increased	20 (10)	3 (2)	3 (3)	0
Adrenal insufficiency	20 (10)	6 (3)	0	0
Nausea	10 (5)	0	41 (47)	2 (2)
Decreased appetite	10 (5)	1 (<1)	20 (23)	1 (1)
Anemia	5 (2)	0	14 (16)	0
Vomiting	4 (2)	0	18 (20)	0
Neutropenia	3 (2)	0	19 (22)	0
Alopecia	3 (2)	0	10 (11)	0
Stomatitis	1 (<1)	0	11 (12)	0
Neutrophil count decreased	1 (<1)	1 (<1)	14 (16)	0
Peripheral neuropathy	0	0	12 (14)	0

* Data are shown for the patients who received at least one dose of the assigned treatment. All events between dose of treatment and 30 days after the last dose of treatment were reported. With respect to the patients who crossed over from the chemotherapy group to nivolumab plus ipilimumab (the crossover group), data collected on or after the date that the patient received the first dose of nivolumab plus ipilimumab were excluded, except for the number of patients who received at least one dose of nivolumab plus ipilimumab.

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.

Zusammen

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag unter Nivolumab / Ipilimumab bei 20,0%, im Chemotherapie-Arm bei 39,8%.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 Prüffärztin oder des Prüfarztes bzw.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Ko-primäre Endpunkte in der Studie waren das Gesamtüberleben und das PFS. Daneben wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu UE erhoben.</p> <p>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.</p> <p><u>Zum adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich über</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht fokussiert auf den fehlenden Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Beteiligung von medizinischen Experten und von Pat. erstellt.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Nivolumab / Ipilimumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [10].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Nivolumab / Ipilimumab: 4</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Kombination</p> <p>Nivolumab / Ipilimumab wird nicht in Kombination mit anderen, antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln eingesetzt.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>7. Diskussion</p> <p>Die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Pat. mit MSI-H/dMMR Kolorektalkarzinom sind spektakulär, sowohl bei Erstdiagnose mit der Option des Verzichtes auf eine invasive Lokaltherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom [4], in der adjuvanten als auch in der metastasierten Situation. Ein neuer Standard beim metastasierten, nicht resektablen MSI-H/dMMR Kolorektalkarzinom wurde durch die KEYNOTE 177-Studie gesetzt. Jetzt wurde die Kombination von Nivolumab / Ipilimumab in dieser Indikation zugelassen.</p> <p>Im Kontext dieser Nutzenbewertung zu diskutieren sind:</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primäres Studienziel von CA209-8HW. Hier zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab / Ipilimumab mit einer Hazard Ratio von 0,32.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Gesamtüberlebenszeit</u></p> <p>Ziel der Therapie in dieser Behandlungsphase ist die Verlängerung der Überlebenszeit mit Verbesserung oder zumindest Erhalt der Lebensqualität. Das kann durch Nivolumab / Ipilimumab vermutlich erreicht werden. Allerdings sind die Daten noch unreif, so dass die Unterlagen im Dossier nur deskriptiv sind. Sie zeigen eine etwa doppelt so hohe Todesfallrate im Chemotherapie-versus dem Nivolumab / Ipilimumab-Arm.</p> <p>Zu berücksichtigen ist hier insbesondere, dass ein Crossover in der Studie vorgesehen war. Das hat dazu geführt, dass zum Zeitpunkt des Datenschnitts 44,6% der Pat. im Chemotherapie-Arm Nivolumab / Ipilimumab als Folgetherapie erhalten hatten. Darüber hinaus erhielten 22,9% der Pat. im Chemotherapie-Arm anderen Formen von Immuncheckpoint-Inhibitortherapien, gegenüber 4,0% im Nivolumab / Ipilimumab-Arm.</p> <p><u>Nebenwirkungen / Lebensqualität</u></p> <p>Das Spektrum der unerwünschten Ereignisse liegt im Rahmen der bisher beschriebenen Nebenwirkungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren.</p> <p>Bei der Analyse des Patient-Reported-Outcome zeigen sich Unterschiede zugunsten der Immuntherapie. Die Details deuten daraufhin, dass diese sich vor allem auf belastende</p>	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nebenwirkungen der Chemotherapie und nicht auf Kolorektalkarzinom-assoziierte Symptome beziehen.</p> <p>Die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist Standard in der Erstlinientherapie von Pat. mit MSI-H/dMMR, metastasiertem oder nicht resektablem Kolorektalkarzinom. Daten zum direkten Vergleich von Nivolumab / Ipilimumab versus Pembrolizumab liegen nicht vor. Die Checkmate 8HW Studie bietet einen klarer Anhalt für die Annahme, dass die Kombination aus CTLA4- und PD-1 Blockade eine bessere Wirksamkeit hat als eine Monotherapie.</p>	

Literaturverzeichnis

1. S3 - Leitlinie Kolorektales Karzinom, September 2025, [AWMF Leitlinienregister](#)
2. Kolonkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juli 2025. [Kolonkarzinom — Onkopedia](#)
3. Rektumkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status August 2025. [Rektumkarzinom — Onkopedia](#)
4. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. N Engl J Med 386:2363-2376, 2022. [DOI:10.1056/NEJMoa2201445](#)
5. Sinicrope FA, Ou FS, Arnold D et al. Randomized trial of standard chemotherapy alone or combined with atezolizumab as adjuvant therapy for patients with stage III deficient DNA mismatch repair (dMMR) colon cancer (Alliance A021502; ATOMIC). J Clin Oncol 2025;43(17_suppl): abstr. LBA1. [DOI:10.1200/JCO.2025.43.17_suppl.LBA1](#)
6. Chalabi M, Verschoor YL, Tan PB et al. Neoadjuvant immunotherapy in locally advanced mismatch repair-deficient colon cancer. N Engl J Med 390:1949-1958, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2400634](#)
7. André T, Shiu KK, Kim TW et al; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. N Engl J Med 383:2207-2218, 2020. [DOI:10.1056/NEJMoa2017699](#)
8. André T, Elez E, Lenz HJ et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 405:383-395, 2025. [DOI:10.1016/S0140-6736\(24\)02848-4](#)
9. André T, Elez E, van Cutsem E et al. Nivolumab plus ipilimumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 391:2014-2026, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2402141
10. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Nivolumab (D-1189)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Oktober 2025
von 10:30 Uhr bis 11:21 Uhr
– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Ellis

Frau Seitz

Frau Land

Herr Löffler

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr Prof. Dr. Modest

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Arnold

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):**

Herr PD Dr. Pox

Beginn der Anhörung: 10:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zu der weiteren Anhörung zu Nivolumab als Teil einer Bündelung, jetzt konkret Nivolumab in Kombination Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms mit dMMR oder MSI-H.

Basis der heutigen Anhörung ist neben dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Dossierbewertung des IQWiG vom 8. September dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb, der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten als gemeinsame Stellungnahme erhalten.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Herr Ellis, Frau Seitz, Frau Land und Herr Löffler, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft Herr Professor Dr. Modest – Fragezeichen –, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Arnold

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Er ist auf dem Weg. Er ist am selben Ort wie ich und kommt sofort.)

– alles klar, danke, dann warten wir – sowie für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr PD Dr. Pox. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Frau Land (BMS): Das mache ich wieder.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön Frau Land, Sie haben das Wort.

Frau Land (BMS): Danke. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium und sehr geehrte Anwesende! Vielen Dank für die Möglichkeit, nun zur Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Anwendungsgebiet des metastasierten kolorektalen Karzinoms Stellung zu nehmen. Zu Beginn möchte ich gern wieder das Team vorstellen: Die Dossiererstellung wurde von Nils Löffler geleitet, seitens Biostatistik unterstützt von Aneurin Ellis und seitens der medizinischen Abteilung unterstützt von Julia Seitz. Mein Name ist Lena Land, und ich leite bei Bristol-Myers Squibb den Bereich Market Access Onkologie.

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist indiziert für Patientinnen und Patienten in der ersten Therapielinie des metastasierten kolorektalen Karzinoms mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität. Besonders im fortgeschrittenen Stadium haben Patientinnen und Patienten mit diesen spezifischen Biomarkern eine sehr schlechte Prognose. Sie leiden an einem veränderten Stuhlgang, Blut im Stuhl, starken abdominellen Schmerzen und Fatigue sowie an weiteren unterschiedlichsten Symptomen, die häufig bereits Ausdruck der Metastasierung sind.

In der randomisierten kontrollierten Studie CheckMate 8HW konnte die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Wirkstoffkombination belegt werden. Bei Studienbeginn im Jahr 2019 war die Standardtherapie für diese Patientenpopulation eine Kombinationschemotherapie in Kombination mit zielgerichteten Therapien, was in der zulassungsrelevanten Studie als

Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl der empfohlenen Behandlungsstandards umgesetzt wurde. Aufgrund der rasanten Entwicklungen in der Immunonkologie hat sich die Therapie für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet enorm verbessert. Die aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie ist jetzt Pembrolizumab.

Mit unserer Stellungnahme konnten wir einen adjustierten indirekten Vergleich nach der Methode von Bucher nachreichen, da wir mit einem neuen Datenschnitt nun Daten zum Gesamtüberleben vorliegen haben. Grundlage dieses Vergleichs waren unsere pivotale Studie und die Studie KEYNOTE-177 zu Pembrolizumab. In beiden Studien wurden die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm mit identischen Chemotherapieregimen behandelt, sodass über diesen Brückenkompator Nivolumab plus Ipilimumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab verglichen werden konnte.

Das Risiko zu versterben wird unter Nivolumab plus Ipilimumab im indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab um 41 Prozent reduziert. In den Subgruppenanalysen sehen wir konsistente Ergebnisse, die diesen Vorteil stützen. Auch beim progressionsfreien Überleben und beim Ansprechen sehen wir einen signifikanten Vorteil. Die unerwünschten Ereignisse sind zwischen der Kombinationstherapie Nivolumab plus Ipilimumab im Vergleich zur Monotherapie Pembrolizumab vergleichbar. Damit bietet Nivolumab plus Ipilimumab erstmals einen signifikanten und konsistenten Überlebensvorteil gegenüber Pembrolizumab, ohne zusätzliche Risiken für die Patientinnen und Patienten. Basierend auf diesen Vorteilen lässt sich aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen ableiten.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass mit Nivolumab plus Ipilimumab eine wirksame und sichere Therapieoption zur Verfügung steht, die den Patientinnen und Patienten einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zum aktuellen Versorgungsstandard bietet. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Land. – Wir haben wieder die Situation, dass die klinischen Experten den im Stellungnahmeverfahren vorgelegten indirekten Vergleich, den wir noch nicht ausgewertet haben, nicht kennen. Aber gleichwohl die Frage an die Kliniker: Sie haben in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass der Vergleich zwischen Nivo plus Ipi versus Nivo aus der dreiarmigen Studie CheckMate 8HW einen klaren Anhalt für eine bessere Wirksamkeit durch die zusätzliche CTLA4-Blockade aufzeige.

Im EPAR sehen wir diesbezüglich Formulierungen, die auf eine Unsicherheit hinsichtlich des genauen Beitrags von Ipi in der Kombinationsbehandlung hinweisen, da zum Zulassungszeitpunkt laut EPAR noch keine Ergebnisse zur Nivo-Monotherapie verfügbar waren. Vor diesem Hintergrund ist es für uns aus klinischer Sicht interessant, wenn Sie näher erläutern könnten, ob sich aus Ihrer Sicht ein Patientenkollektiv abzeichnet, das von der zusätzlichen CTLA4-Blockade mit Ipi bei diesem insgesamt zu betrachtenden Patientenkollektiv besonders profitiert. Können Sie uns dazu etwas sagen? Ich schaue einmal, Herr Arnold schaut, Herr Wörmann schaut, alle schauen, keiner meldet sich.

Herr PD Dr. Pox (DGVS): Wenn keiner etwas sagen möchte, dann sage ich etwas. Das Problem ist, es gibt keinen direkten Vergleich. Das erschwert das Ganze. Wenn man versucht, sich den Vergleich herzuleiten – wir haben die Daten nicht vorliegen, aber man kann das selbst, weil die Patientenpopulationen doch relativ ähnlich erscheinen –, dann ist es so, dass das progressionsfreie Überleben in der Kombination besser zu sein scheint. Wenn Sie fragen, welche Patientenpopulation besonders profitiert, dann kann man das nicht sagen, weil das für die gesamte Population zuzutreffen scheint.

Es gab eine Subgruppenanalyse, die uns vorliegt, die für alle Subgruppen einen klaren Nutzen durch die Kombinationstherapie zeigt, aber jeweils ohne direkten Vergleich mit Pembrolizumab. Man kann nur die Kombination mit Nivolumab-Mono vergleichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Plus Ipi.

Herr PD Dr. Pox (DGVS): Genau. Man muss sagen, da ergibt sich schon ein Vorteil, wobei es wichtig ist, das muss man auch betonen, dass dieser Vorteil in den vorliegenden Daten, die wir hatten, signifikant für die war, bei denen man zentral nachgewiesen hat, dass wirklich eine Mikrosatelliteninstabilität vorlag. Das war bei 16 Prozent interessanterweise nicht der Fall.

Es gibt indirekte Daten. Wenn man bei uns in der Community fragt, was ist für euch der neue Standard in der Therapie, muss man sagen, dass man generell hört, dass diese Kombination vermutlich Pembrolizumab als Standard ablösen wird. In der Leitlinie konnten wir uns dazu noch nicht äußern. Es wird ein Amendment geben, das derzeit erstellt wird, in dem wir dazu Stellung nehmen werden. Aber zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Leitlinie lagen die Daten der neuen Studie noch nicht vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Pox. – Herr Wörmann, Sie haben sich auch gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir sind insgesamt von den sensationellen Ergebnissen von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit kolorektalem Karzinom und MSI, dieser Mikrosatelliteninstabilität, sehr angetan. Sie haben es bisher nicht vorgelegt bekommen, aber die spektakulärsten Ergebnisse gibt es für uns in der frühen Therapie von Patienten und Patientinnen, die dieses Krankheitsbild in jungen Jahren mit dem Rektumkarzinom haben. Wir sehen inzwischen, dass alleine durch den Immuncheckpoint-Inhibitor, hier Dostarlimab, der Tumor so verschwindet, dass die Patienten nicht mehr operiert und nicht mehr bestrahlt werden. Das betrifft möglicherweise 80 Prozent oder mehr. Die sind frei, und auch langfristig frei von dem Tumor. Deshalb sind wir erst einmal völlig überzeugt davon, dass PD-1-, PD-L1-Inhibitoren eine hochwirksame Substanz sind. Die Frage ist eigentlich: Was können wir jetzt noch verbessern? Das, was Herr Pox gesagt hat, ist glaube ich, ganz entscheidend. Bei dieser Studie kommt vielleicht noch hinzu, dass es ein ziemlich ausgedehntes Crossover gegeben hat. Ich glaube, zwei Drittel der Patienten im Kontrollarm haben später auch den Immuncheckpoint-Inhibitor bekommen. Das macht die Analyse etwas schwieriger, was das OS angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Ich sehe Frau Müller von der KBV und Frau Nink vom IQWiG. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Sie haben die kritischen Punkte schon angesprochen, Herr Hecken. Meine Frage wäre auch gewesen, welchen Stellenwert die duale Blockade aus der klinischen Sicht hat. Wir haben den noch nicht geprüft, muss ich sagen, zum Beispiel wie hoch die Raten beim Crossover in den Einzelstudien waren, ob es da vielleicht Unterschiede gibt. Darf ich aus diesem indirekten Vergleich zu den Ergebnissen etwas sagen oder noch nicht?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Von uns aus dürfen Sie.

Frau Dr. Müller: Darf ich? Okay. Wie gesagt, das ist unter allem Vorbehalt ein Vorteil im Gesamtüberleben für Nivo und Ipi versus Pembro mit einer Hazard Ratio von 0,5, aber einer oberen KI-Grenze von 0,99. Das nur, weil Sie das Crossover im indirekten Vergleich ansprachen.

Bei den Gesamtraten der UE, das sage ich noch einmal, weil ich dazu eine Frage an Sie habe, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Schwere UE und SUE, wie gesagt, alles indirekt adjustiert über Bucher, sind die Hazard Ratio ungefähr bei 1. Aber bei Therapieabbruch wegen UE haben wir eine leichte Tendenz in die andere Richtung. Wir haben in den Einzelstudien unter Nivo und Ipi 25 Prozent Abbrüche, unter Pembro 13,7 Prozent im jeweiligen Chemotherapiearm aber jeweils 11,X [sic!], also sehr vergleichbare.

Jetzt ist meine Frage, als ich mir das angeschaut habe, und die Frage hat sich auch schon früher in anderen Indikationen gestellt: Wird sich der mögliche Vorteil einer dualen Blockade, der sich hier im indirekten Vergleich zeigt, wenn das ausreichend belastbar wäre, aus ihrer klinischen Sicht – im indirekten Vergleich wird das nicht signifikant – mit einer höheren Toxizität erkaufte? Ich weiß noch, beim Melanom hatten wir Ipilimumab zuerst, und dann

kamen die PD-1, PD-L1 und da war die Toxizität niedriger als bei Ipilimumab-Mono. Wie sehen Sie das? Das interessiert mich gerade vor dem Hintergrund, Herr Wörmann, Sie haben es ausgeführt, der sehr guten Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren an sich, auch in der Monotherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Müller. – Herr Professor Arnold hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Frau Müller, das ist eine richtige Annahme. Die Toxizität ist gering höher, allerdings nicht so, dass wir uns aus klinischer Sicht bei der hier gewählten Dosierung – das ist eine andere Dosierung als beim malignen Melanom, was das Ipilimumab angeht –, nicht sehr beeindrucken lassen würden.

Zur Frage der Therapieabbrüche: Ipilimumab wird in diesem Regime nur viermal verabreicht, dann geht das Ganze mit einer Anti-PD-1-Monotherapie weiter. Das heißt, es ist ein relativ kurzes Therapieintervall der Intensivierung mit einem sehr moderaten – –

(Tonausfall)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hört man nichts mehr. Herr Professor Arnold ist herausgeflogen. Herr Professor Wörmann, können Sie einspringen? Oder muss das Herr Arnold beantworten?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann inhaltlich einspringen. Ich glaube, es geht um den ersten Punkt. Wir haben Ipilimumab beim Melanom mit 10 Milligramm als Dosierung angefangen und sind dann auf 3 Milligramm heruntergegangen und jetzt bei 1 Milligramm. Es ist, glaube ich, deshalb schwierig miteinander zu vergleichen, weil wir gesehen haben, bei 10 Milligramm am Anfang war das zwar das erste signifikante Ergebnis für den Checkpoint-Inhibitor überhaupt, aber mit hohen Nebenwirkungen belastet und selbst die 3 Milligramm waren noch hoch und jetzt sind wir herunter. Das macht, glaube ich, den Unterschied aus, dass wir wahrnehmen, dass es potenziell zu Therapieabbrüchen kommt - wenn ich das arrogant sagen darf, dann glaube ich, dass das vor allem bei denen passiert, die damit nicht so vertraut sind. Wir achten inzwischen hochsensibel auf diese Nebenwirkungen und haben eine riesige Gruppe von Ärzten aller Fachgruppen, die inzwischen mit den Nebenwirkungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren sehr vertraut sind. Deshalb glaube ich, dass die Rate von Abbrüchen in Deutschland nicht mehr bei 25 Prozent liegt, sondern deutlich niedriger ist, weil viel früher interveniert wird, im Zweifelsfall längere Abstände gewählt werden, auch in späteren Therapien. Ich glaube, wir haben gelernt, das durch Modifikation der Gabe besser zu managen. 25 Prozent kann ich mir im heutigen Verhältnis nicht mehr vorstellen. Herr Arnold sitzt neben mir und nickt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Arnold, Sie waren herausgeflogen.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ja, ich bin wieder da. Herr Wörmann hat übernommen. Aber in der Tat ist die Dosierung sicher der Schlüssel zur Erklärung dessen. Wir sprechen hier über eine 1-Milligramm-Dosierung und das ist in der Tat deutlich geringer. Wie gesagt, ein moderates Mehr an Toxizität steht einem unserer klinischen Einschätzung nach erheblichen Mehr an Wirksamkeit gegenüber, sodass wir dies zugunsten der Kombinationstherapie, wie von Herrn Pox angesprochen, beantworten würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ellis vom pU hat sich dazu gemeldet. Danach gehen wir in der Rednerliste weiter. Herr Ellis, bitte.

Herr Ellis (BMS): Ich wollte kurz darauf eingehen, weil ich glaube, es ist wichtig, dass wir die Ergebnisse des indirekten Vergleichs vor Augen haben. Was wir im indirekten Vergleich sehen, ist, dass die Therapie mit Nivo/Ipi im Vergleich zu Pembrolizumab hier in diesem Patientenkollektiv insgesamt nicht zu mehr unerwünschten Ereignissen führt, im Gegenteil, das Bild ist im Vergleich zu Pembrolizumab völlig ausgeglichen. Das ist erst einmal ein positives Ergebnis, weil Pembrolizumab alleine gegeben wird und Nivolumab in Kombination mit Ipi.

Aber es ist, glaube ich, wichtig, noch einmal darzustellen, dass das nicht heißt, dass Ipilimumab hier vernachlässigbar ist. Im Gegenteil, Ipilimumab ist hier eine hoch wirksame Therapie.

Ich denke, man muss sich vergegenwärtigen, dass wir in Studien unerwünschte Ereignisse erfassen. Wir differenzieren nicht subjektiv, ob das Nebenwirkungen sind, die direkt durch eine Therapie ausgelöst werden, oder Symptome, die indirekt durch die Therapie ausgelöst werden, weil sie die Erkrankung schlechter kontrolliert als eine andere Therapie. Im Sinne eines objektiven, evidenzbasierten Vorgehens ist es in einer Studie nicht möglich, dass wir im Detail nach Ätiologie unterscheiden und für das, was der Patient spürt, ist es auch irrelevant.

Relevant für Patienten sind die systematischen Unterschiede, die zwischen Therapien auftreten oder nicht auftreten. Man muss bedenken, wenn wir eine Therapie haben, wie in diesem Fall das Pembrolizumab, das mit mehr Progressen, signifikant mehr Todesfällen einhergeht, dass sich das auch in den unerwünschten Ereignissen niederschlägt. Wenn es den Patienten schlechter geht, wenn ihre Erkrankung fortschreitet und sie versterben, merken sie, dass es ihnen schlechter geht, auch an den unerwünschten Ereignissen.

Dass wir in diesem Fall im indirekten Vergleich zwischen Nivo/Ipi und Pembrolizumab ein vollständig ausgewogenes Bild bei unerwünschten Ereignissen sehen, heißt nicht, dass Ipilimumab keine Wirkung hat. Im Gegenteil, wir sehen, dass die Kombination Nivo/Ipi eine sehr wirksame Therapie ist, die die Erkrankung besser kontrolliert. Wir sehen, dass Nivo/Ipi zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität gegenüber Pembrolizumab führt. Wir sehen auch, dass es den Patienten mit dieser wirksameren Therapie insgesamt auch in Bezug auf unerwünschte Ereignisse kein Stückchen schlechter geht. Das ist das, was die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zeigen. Dem Vorteil von Nivo/Ipi stehen hier schlicht keine Nachteile gegenüber.

Gestatten Sie mir, zu den Therapieabbrüchen kurz den Hinweis zu geben, weil in den Raum gestellt wurde, dass es da möglicherweise einen Unterschied gibt. Diesen Unterschied gibt es im indirekten Vergleich nicht. Wir sehen keinen signifikanten Unterschied zu Pembrolizumab. Das ist nicht annähernd der Fall. Da sind lediglich ein kleines Stückchen mehr Therapieabbrüche aufgetreten. Das springt hier ins Auge, weil überall das Ergebnis zu Pembrolizumab völlig gleich ist.

Man muss sich vor Augen führen, dass bei den Therapieabbrüchen die Abbrüche aus anderen Gründen ein konkurrierendes Ereignis sind. Im Pembrolizumab-Arm sehen wir in den PFS-Kurven gleich am Anfang, dass die weiter heruntergehen. Das geht gleich 20 Prozent, 25 Prozent auseinander. Wer sehr früh wegen Progresses die Therapie abbricht, kann im weiteren Verlauf nicht mehr wegen eines unerwünschten Ereignisses abbrechen. Wir haben mit Nivo/Ipi weniger Progresse. Die Patienten haben im Vergleich zu Pembrolizumab ein signifikant verbessertes PFS. Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass auch das Risiko, aus einem anderen Grund abzubrechen, etwas höher ist als bei Pembrolizumab. Das muss man bei diesen Ergebnissen berücksichtigen. Die kleine Tendenz, die wir bei den Therapieabbrüchen sehen, ist gewissermaßen ein Artefakt der höheren Wirksamkeit von Nivo/Ipi.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ellis für Ihre Sichtweise, mit der Sie den indirekten Vergleich bewerten. Ob wir diese Sichtweise teilen, bleibt offen. Das sage ich an dieser Stelle ausdrücklich, damit dieser Werbeblock nicht als Meinung des G-BA angesehen wird. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Nein, nicht ganz. Ich wollte klarstellen, ich habe gesagt, es gibt keinen signifikanten Unterschied bei den Therapieabbrüchen wegen UE im indirekten Vergleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das sollten wir jetzt auch nicht diskutieren. Ich möchte ungern, dass der pU seine Sichtweise des indirekten Vergleiches bringt, wir und Herr Schmidt gleich seine auch noch. Das werden wir gesondert zu bewerten haben. Bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Frage zum Zeitpunkt der Vorlage des indirekten Vergleiches. Aber ich nehme an, Frau Nink wollte das auch fragen, genauer gesagt, wann OS-Daten zur Verfügung standen, wann die erste OS-Analyse geplant war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann lassen wir jetzt Frau Nink und Herrn Schmidt zu Wort kommen und falls noch etwas offen ist, Frau Müller, sind Sie wieder dran. Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich habe eine ganze Reihe von Fragen und beginne mit dem Aspekt, den Frau Müller gerade genannt hat. Ich will noch nicht über Ergebnisse sprechen, sondern über einige andere Dinge. Der erste Punkt ist: Wir haben uns gefragt, warum Sie den adjustierten indirekten Vergleich erst jetzt mit der Stellungnahme vorgelegt haben und darüber hinaus auch, warum Sie, wenn Sie das jetzt mit der Stellungnahme vorlegen, keine Aufbereitung gemäß Modulvorlagen gemacht haben. Sie haben in Ihrem Eingangsstatement beschrieben, dass Sie jetzt erst OS-Daten gehabt hätten. Wir haben uns recht intensiv mit den entsprechenden Planungen der Studie beschäftigt. Aus unserer Sicht war es so, dass Sie bereits im August vergangenen Jahres OS-Daten hätten auswerten können, weil alle Voraussetzungen dafür erfüllt waren. Deshalb interessiert mich, warum erst jetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Ellis, bitte.

Herr Ellis (BMS): Für die erste Interimsanalyse haben wir keine Ergebnisse zum Gesamtüberleben, weil das Gesamtüberleben da noch nicht ausgewertet wurde. Die Studie hat eine präspezifizierte Testhierarchie. Die Studienunterlagen haben wir mit eingereicht, um noch einmal hineinzuschauen. Wir sind nach dieser Testhierarchie vorgegangen und waren noch nicht bis zum OS vorgedrungen.

Das hat ein externes Daten-Monitoring-Komitee geprüft und BMS die Empfehlung gegeben, welche Endpunkte erreicht sind und ausgewertet werden können und welche Endpunkte noch nicht. Daran haben wir uns gehalten. Deshalb sind die Endpunkte verblindet geblieben, wie es vorgesehen war, dass keine Ergebnisse ausgewertet werden, bis alle Patienten die Therapie abgeschlossen haben.

Zu Ihrem zweiten Punkt: Sie haben gefragt, warum wir das in diesem Format eingereicht haben. Die Ergebnisse sind wie gesagt erst jetzt verfügbar geworden. Wir haben unser Bestes getan, die Ergebnisse im Rahmen der vorgegebenen Word-Vorlage für die Stellungnahme so übersichtlich und verständlich wie möglich darzustellen. Mehr kann ich, glaube ich, dazu nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Dazu zwei Kommentare: Zum einen, wenn Sie das gemäß Modul 4 aufbereitet hätten, dann hätten Sie vielleicht auch einige Dinge bemerkt, beispielsweise dass Sie keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene gemacht haben oder dass es Subgruppenanalysen ausschließlich für das OS gibt. Ich will nicht alles aufzählen. Es ist richtig, Sie haben eine strukturierte Aufbereitung gemacht, aber das ist nicht anhand der Vorlagen passiert.

Das andere ist: Ja, wir haben Ihre Studienunterlagen angeschaut. Sie haben im Verlauf der Studie mehrfach umgeplant. Nichtsdestotrotz haben wir alle Amendments angeschaut und sind zu der Einschätzung gekommen, dass im August vergangenen Jahres alle Voraussetzungen erfüllt gewesen wären, um die OS-Testung zu machen. Für die hier interessierende Population hätte man das eigentlich schon viel früher machen können, weil die PFS-Testung schon 2023 erfolgt ist. Aber Sie haben es nicht gemacht. Das nehme ich so mit.

Ich habe eine weitere Frage, die wir schon etwas gestreift haben. In der geht es um die Testung auf Mikrosatelliteninstabilität und dMMR in der Studie. Die Studie hat im Prinzip, um die Patienten einzuschließen, erst eine dezentrale Testung gemacht. Dann wurde im späteren Verlauf noch einmal diese Testung zentral bestätigt. Dabei haben sich relativ große

Unterschiede aufgetan. In der hier interessierenden Fragestellung sind es ungefähr 16 Prozent der Patientinnen und Patienten, die da nicht mehr bestätigt wurden. Sie hatten eigentlich geplant, die Analyse auf Basis der zentral bestätigten Population durchzuführen. Sie haben uns aber jetzt Analysen vorgelegt, die auf der Basis der dezentral getesteten Population stattgefunden haben. Uns interessiert, warum Sie das gemacht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ellis, bitte.

Herr Ellis (BMS): Es war das Einschlusskriterium für die Studie, dass die Patienten lokal bestätigt diesen dMMR- oder MSI-H-Status haben mussten. Wir haben das zusätzlich durch ein Zentrallabor bestätigen lassen, um genauere Ergebnisse zu haben, welchen Einfluss das in der Studie hat. Die Ergebnisse sind veröffentlicht. Für den indirekten Vergleich hier halten wir es für relevant, dass man die lokale Bestätigung heranzieht, zum einen, da es zur Studie KEYNOTE vergleichbar ist, in der es nur die lokale Bestätigung gab, zum anderen denken wir, dass das die Ergebnisse sind, die auf die Praxis übertragbar sind, weil bei der Therapieentscheidung vermutlich nicht mit einem zentralen Labor gearbeitet wird.

Noch ein weiterer Punkt, Frau Nink: Es stimmt, dass wir keine Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse mit der Stellungnahme eingereicht haben. Die liegen uns mittlerweile vor. Wir haben es zu dem Zeitpunkt nicht geschafft, diese rechtzeitig aufzubereiten. Die können wir gerne nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, Sie haben eine Zwischenfrage zum Zeitpunkt OS-Verfügbarkeit. Die können wir einschieben, bevor Frau Nink wieder das Wort bekommt. Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich bin immer noch am Schwimmen mit den Zeitpunkten. Die zweite Interimsanalyse, die Sie jetzt vorgelegt haben, war vom April 2025. Wann lagen für Sie die OS-Ergebnisse ausreichend gecleant aus dieser Analyse vor? Es muss, wenn der Datenschnitt ist, dann auch noch gecleant werden. Wann haben Sie das Dossier eingereicht? Einfach, dass man eine Vorstellung von den Zeitläufen hat. Frau Nink hat den August genannt. Ich nehme an, Frau Nink, Sie meinten den August dieses Jahres. Nein? Letzten Jahres? 2024? Ja, okay. Dann müssten Sie dazu noch einmal ausführen. Ich verstehe es nicht so ganz. Sie sagen, es war auch vom unabhängigen Daten-Monitoring-Komitee so geplant, dass die sagen, wann die Analyse aufgrund der hierarchischen Teststruktur freigegeben wird. Das war erst zur zweiten IA. Ist das so?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ellis, bitte.

Herr Ellis (BMS): Wir haben in der Studie unterschiedliche Hypothesen untersucht. Wir haben einmal die Erstlinienpatienten und therapielinienübergreifende Auswertungen. Zum anderen haben wir drei Arme gehabt, und wir haben unterschiedliche Endpunkte. Das PFS, das Ansprechen und das OSS [sic!] sind alle für die Testhierarchie relevant. Das heißt, es ist eine komplexe Testhierarchie. Wir haben das in Abstimmung mit den regulatorischen Behörden so aufgesetzt. Wichtig ist im regulatorischen Kontext, dass das alles sauber gemacht wird und das Fehlerniveau insgesamt bei 5 Prozent gewahrt wird. Deshalb war es manchmal so, dass wir in einer Population schon eine Auswertung wie das PFS gemacht hatten. Wir mussten aber auf die andere Population, auf den anderen Vergleich warten, bis das Alpha weitergegeben werden kann. Das war in der Warteposition bei einem anderen Vergleich.

Zu Ihrer Frage, Frau Müller, wann die OS-Ergebnisse verfügbar waren: Wir haben das Dossier Anfang Juni dieses Jahres eingereicht. Da war die Analyse noch nicht durchgeführt worden. Der Datenschnitt war in der Tat davor, aber man muss bei einer globalen Studie ein bis zwei Monate einplanen, bis die Daten vollständig sauber sind und die Analyse durchgeführt werden kann. Bis zum Datenschnitt werden noch Visiten durchgeführt, danach müssen die Daten eingetragen, alles geprüft und plausibilisiert werden. Die Bildgebung muss an die verblindeten Reviewer geschickt werden. Proben müssen an ein zentrales Labor gehen, das möglicherweise in einem anderen Land sitzt, dann wieder ihren Weg zurück in die Datenbank finden. Wir

haben Begleitmedikationen, unerwünschte Ereignisse, die noch dokumentiert und nach Dictionaries codiert werden müssen. Das ist ein hoher logistischer Aufwand und ein komplexer Prozess, an dem sehr viele externe Parteien beteiligt sind, und es sind sehr viele eng geplante Schritte. Der letzte Schritt ist die Sitzung der externen Experten in dem Daten-Monitoring-Komitee. Die müssen bei einer Interimsanalyse die Ergebnisse prüfen und BMS mitteilen, welche Endpunkte bereits ausgewertet werden können. Erst dann können wir die Analysen erstellen und dürfen uns die Ergebnisse anschauen. Zu dem Zeitpunkt waren wir noch in dem Prozess.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink, bitte. – Man hört Sie nicht, Frau Nink.

Frau Nink: Ich überlege gerade, ob ich zu dieser Planung noch etwas sage, weil es tatsächlich relativ komplex ist. Ich weiß nicht, ob wir das hier abschließend diskutieren können. Aber kurz für Frau Müller: Es gab einen Datenschnitt im August 2024, der ist hier, glaube ich, noch nicht erwähnt worden. Tatsächlich war es so, dass es im Prinzip drei verschiedene Vergleiche sind, die hier eine Teststrategie haben. Das ist einmal Nivolumab plus Ipilimumab versus Chemotherapie. Das ist die Fragestellung, die uns in der Erstlinie interessiert. Da wurde das PFS, wie ursprünglich für alle Fragestellungen geplant, 2023 ausgewertet. Aber die PFS-Ergebnisse wurden für die anderen Fragestellungen neu geplant, weil noch nicht genug Ereignisse erreicht waren. Deshalb ist die Teststrategie, die ursprünglich für alle Fragestellungen parallel geplant worden ist, später verschachtelt worden.

Im August 2024 ist eine weitere Fragestellung analysiert worden. Das ist über alle Therapielinien Nivolumab plus Ipilimumab versus Nivolumab gewesen. Das war die Testung im August 2024. Das ist nicht unsere Fragestellung hier, aber eine Auswertung der Studie. Danach wären nach unserer Interpretation der Planung und aller Amendments alle Voraussetzungen erfüllt gewesen, um auch das OS auszuwerten. Das ist aber im August 2024 offensichtlich nicht erfolgt. Das haben wir nicht verstanden. Das war mein Punkt. Ich weiß nicht, ob Herr Ellis noch etwas dazu sagen möchte. Ansonsten hätte ich noch einen anderen Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ellis, bitte.

Herr Ellis (BMS): Ich sage es ganz kurz, weil ich glaube, es ist nicht entscheidend, das hier auszudiskutieren. Wenn Sie in die aktuellste Protokollversion schauen: Wir hatten damals ein Problem, dass der Zeitpunkt für die eine Therapielinie schon erreicht war und für die andere noch nicht. Mit der letzten Protokollversion wurde in Abstimmung mit den Behörden entschieden, dass der Zeitpunkt für diese Analyse fix gemacht wurde, unabhängig von der Ereigniszahl auf den Zeitpunkt zwei Jahre nach Einschluss des letzten Patienten gelegt wurde. So ist das zustande gekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Das war wichtig. – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Gut. Ich möchte gerne auf diese Testungsfrage zurückkommen. Sie haben erläutert, dass Sie, auch wenn das anders geplant war, hier die dezentrale Testung genommen haben. Das ist ein relativ wichtiger Aspekt für den adjustierten indirekten Vergleich, sowohl was die Übertragbarkeit der Ergebnisse als auch die Ähnlichkeit zwischen den Studienpopulationen betrifft. Ich habe erläutert, dass für ungefähr 15 Prozent der in der CheckMate-Studie, also der Nivo/Ipi-Studie, die Testung zentral nicht bestätigt wurde.

Was wir in den Ergebnissen, die uns vorliegen, sehen, ist, dass sich diese Population auf irgendeine Art und Weise sehr deutlich unterscheidet. Wir haben in der zentral getesteten Population gesehen – ich mache das übergreifend für die Population, nicht getrennt nach Studienarmen –, zum Zeitpunkt des Datenschnitts sind ungefähr 27 Prozent der Patientinnen und Patienten verstorben. In der Delta-Population, also die Population, die zwar dezentral zunächst ein positives Testergebnis hatte, dann aber zentral nicht bestätigt wurde, sind

hingegen 75 Prozent der Patientinnen und Patienten verstorben, also drei Viertel. Die sind irgendwie sehr anders.

Jetzt haben wir die Situation, dass wir für die Nivo-Ipi-Studie wissen, wie viele Patientinnen und Patienten zentral nicht bestätigt wurden und wie viele von denen verstorben sind. Für die Pembrolizumab-Studie wissen wir das nicht. Wir wissen nur, dass diese Studie 2015, also etwas früher gestartet wurde, gegenüber 2019 für die CheckMate-Studie. Wir haben nur eine dezentrale Testung. Wir wissen nicht, wie viele Patientinnen und Patienten da eingeschlossen sind, die eigentlich hinterher keine Bestätigung bekommen hätten und damit eigentlich auch nicht im Anwendungsgebiet sind.

Es macht uns ein gewisses Kopfzerbrechen, was die Ähnlichkeit betrifft. Uns interessiert in der Situation, und das wäre meine Frage an die Kliniker, wie heutzutage die Testung erfolgt. Welche Art der Testung entspricht eher dem heutigen Versorgungsalltag? Wir haben mitgenommen, dass man sowohl immunhistochemisch als auch mit PCR testen kann und dass es durchaus Unterschiede bei der Güte der Testung gibt. Ich weiß nicht, inwieweit Sie etwas dazu sagen können. Haben sich die Testverfahren seit 2015 in ihrer Güte verbessert? Wie würden Sie heute testen, eher dezentral, oder werden auch zentrale Prüfungen gemacht? Das ist zumindest etwas, was auch in der Publikation zur Studie angeregt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, Herr Pox hat es gesagt, der kritische Punkt in Deutschland ist, dass es Ringversuche gibt, egal für welche Methode. Es gibt Ringversuche, und damit sichern wir die dezentrale Qualität. Der Punkt ist absolut sicher, absolut entscheidend. Uns ist völlig bewusst, dass es in der Vergangenheit unterschiedliche Ergebnisse gab. Aber das ist der derzeitige Standard. Jetzt dürfen die Kollegen noch differenzieren. Aber dieses Argument für Deutschland ist uns sehr wichtig. Das ändert nichts an der Interpretation der Studie. Das kann ich nicht rückwirkend machen. Aber es ist nicht mehr der Versorgungskontext bei uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ich glaube, es war auch nicht der Versorgungskontext in dem Jahr, in dem die Testung andernorts durchgeführt worden ist. Wir testen hierarchisch in Deutschland. Das heißt, wir testen immunhistochemisch bei uneindeutigen immunhistochemischen Befunden. Das Ganze bleibt, wie gesagt, durch Ringversuche auch in dieser Sequenz abgesichert, wird eine molekularpathologische Testung überflüssig, umgekehrt in dubio pro Molekularpathologie dann, wenn die immunhistochemische Eingangstestung nicht uneindeutig ist. Wie gesagt, wir testen in Deutschland nicht nur das eine oder andere Verfahren, sondern wir testen tatsächlich auch die Sequenz dieser Testung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Pox, bitte.

Herr PD Dr. Pox (DGVS): Es ist in der Leitlinie klar festgelegt, wie die Testung vorzunehmen ist. Es gibt klare Anweisungen dafür, wie das zu machen ist, auch was die Hierarchie angeht. Insofern ist das in Deutschland klar geregelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ellis vom pU, bitte.

Herr Ellis (BMS): Ich möchte eine Sache geraderücken: Wir haben die ITT-Population aus unserer Studie bei den Erstlinienpatienten herangezogen. Alle randomisierten Patienten mussten nur lokal getestet sein, um eingeschlossen zu werden. Die zentrale Testung war, was wir zusätzlich gemacht haben. Die Ergebnisse waren auch unser primärer Endpunkt. Unsere Endpunkte basieren auf dieser Population. Aber wichtig ist: In der Population, wenn man das hernehmen würde, haben wir noch bessere Ergebnisse. Was wir bewusst für den indirekten Vergleich hergenommen haben, sind die schlechteren Ergebnisse, bei denen wir eine Hazard Ratio von 0,44 in unserer Studie sehen. Wenn wir die zentral Getesteten hernehmen, wäre die Hazard Ratio bei OS 0,36. Das heißt, wir haben uns an dieser Stelle bewusst schlechter

gemacht. Ich denke, das ist wichtig. Man kann das als Sensitivitätsanalyse anschauen, aber dann sind die Vorteile für Nivo/Ipi noch größer, auch im indirekten Vergleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller dazu. Herr Schmidt, ich habe Sie auf dem Zettel. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe mitgenommen, dass in Ihrer Studie zu Nivo und Ipi die zentrale Testung vorlag und bei Pembrolizumab, gegen das der indirekte Vergleich durchgeführt wurde, war die Info nicht verfügbar, inwiefern das zentral bestätigt wurde. Da sieht Frau Nink eine Unsicherheit. Jetzt ist meine Frage: Wie sehen das die Kliniker? Das ist eine ziemlich verfahrenere Situation, wie eben ausgeführt wurde. Wenn man die, die in der zentralen Testung nicht bestätigt wurden, herausgenommen hätte, hätte man eher eine künstlich stärkere Wirksamkeit erzeugt. Jetzt haben wir einen indirekten Vergleich, in dem wir von beiden die nicht zentral Getesteten verwertet haben. Halten Sie das aus Sicht der Fachgesellschaften für halbwegs praktikabel? Ich habe verstanden, dass Sie hierarchische Teststrukturen haben, wo Sie einen anderen Test verwenden, wenn einer schwierig ist. Aber wie relevant wäre das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Frau Müller, vielen Dank. Es steht uns nicht zu, die Methodik, die angewandt worden ist, zu testen. Aber wir bemühen uns sehr um drei Ecken herum um einen indirekten Vergleich, wo uns die Studie erfreulicherweise einen direkten Vergleich des substanzklassengleichen Medikaments Nivolumab direkt liefert. Wenn Sie fragen, wie wir Kliniker uns orientieren, wir würden mitnichten den Weg gehen, dass wir einen indirekten Vergleich mit Pembrolizumab, wie Sie es getan haben, hinsichtlich der Toxizität, aber jetzt auch hinsichtlich der Patientenkollektive gehen, sondern unsere Orientierung ist der direkte Vergleich Nivolumab/Ipilimumab versus Nivolumab, der in der Studie direkt ablesbar vorliegt. Es würde in methodischer Sicht keinem Kliniker einfallen, Ihrer Methodik zu folgen. Damit handeln wir uns mehr Probleme ein.

Im direkten Vergleich, wenn ich den heranziehe, haben wir zum Glück die zentral bestätigte Kohorte vorwiegend vorliegen, an der wir uns orientieren. Das ist die, die für uns aufgrund der gerade ausgeführten Testsituation in Deutschland die relevante ist. Die Quantität des Mehrnutzens, um unmethodisch „Mehrnutzen“ zu sagen, um ein anderes Wort zu vermeiden, sehen wir in diesem direkten Vergleich am deutlichsten und können auch in Bezug auf Toxizität und Erhalt der Lebensqualität, glaube ich, aus klinischer Sicht eine sehr zuverlässige Abschätzung vornehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Arnold. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Es ist mir klar, dass das idealer wäre, aber Nivo-Mono hat noch keine Zulassung, und insofern kann es nicht der Vergleich sein, den wir heranziehen. Ich nehme an, dass Sie Nivo-Mono und Pembrolizumab als Mono-Checkpoint-Inhibitoren – – Das hat mich schon immer interessiert. Aber es ist für uns nicht machbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir können jetzt nicht alles diskutieren, was uns schon immer interessiert hat. Jetzt gehen wir zurück zu Frau Nink und Herrn Schmidt, und dann würde ich einen Cut ziehen.

Frau Nink: Noch einmal kurz zu dem, was Herr Ellis gesagt hat, dass der Effekt in der zentral bestätigten Population größer wird: Ja, genau, das ist das Problem. Ich kenne die zentral bestätigte Population auf der anderen Seite nicht. Da wird der Effekt möglicherweise auch größer. Das ist genau mein Problem für die Ähnlichkeit der Studien. Ich weiß nicht, wie groß der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Pembro-Studie ist, die vielleicht keine zentrale Bestätigung bekommen hätten. Das können auch 15 Prozent sein. Das können aber auch 0 Prozent oder 30 Prozent sein. Ich weiß das nicht.

Es ist beschrieben worden, dass der Effekt sehr knapp an der oberen KI-Grenze ist. Das sind Dinge, die in dieser Analyse die Ähnlichkeit betreffen. Ich wollte nur erläutern, warum uns das Argument von Herrn Ellis an der Stelle leider nicht weiterhilft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schmidt vom GKV-SV, bitte.

Herr Schmidt: Danke, Herr Hecken, dass ich sprechen darf. – Im Grunde kann ich sagen, dass eigentlich alles durch ist. Ich wollte nur ergänzen. Danke Frau Nink, dass Sie konkret zu den Daten zum Gesamtüberleben gefragt haben. Das hat uns auch sehr interessiert. Ich wollte etwas zur zentralen Testung ergänzen. Das ist ein Punkt, der nicht neu ist.

Ich hatte das Glück, dass ein Kollege von mir auf der ESMO-Tagung war. Dort ist dieser Aspekt schon zum zweiten Mal besprochen worden. Ich verlinke kurz für die, die es interessiert, aus dem letzten Jahr den Beitrag zur CheckMate-Studie, die wir hier gerade vorliegen haben. Da ist genau dieser Zusammenhang, der diskutiert worden ist, dass die Patienten, bei denen die lokale Testung nicht zentral bestätigt werden konnte, auch einen deutlichen Unterschied in Bezug auf die Wirksamkeit zeigen, auch wenn das hier nur eine kleine Gruppe ist. Insofern ist das für uns ein wichtiger Aspekt, zumal bei dem Vorteil, den wir aus dem indirekten Vergleich herausziehen. Ich denke, wir müssen es diskutieren.

Ich habe keine weiteren Fragen. Danke ans IQWiG für die Aspekte, die abgefragt worden sind. Wir wissen jetzt zumindest – Herr Ellis, Sie haben das klargestellt –, dass Sie die beiden Gesamtpopulationen in der KEYNOTE 177 und der CheckMate verglichen und die Patienten, bei denen die zentrale Bestätigung des lokalen Tests nicht positiv war, auch einbezogen haben. Danke schön für die Fragen und die Antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Herr Ellis hat sich noch einmal gemeldet.

Herr Ellis (BMS): Ich wollte noch hinzufügen, dass es nicht überraschend ist, was wir sehen. Dass bei den zentral bestätigten Patienten die Ergebnisse besser sind, ist völlig klar, weil bei diesem Tumormarker die Therapie genau wirkt. Ich möchte sagen, wir haben hier grundsätzlich zwei Studien, die wirklich sehr ähnliche Einschlusskriterien gehabt haben. Das stimmt in allen wesentlichen Aspekten überein. Wir sehen sonst an keiner Stelle Unterschiede in den Baseline-Charakteristika. Insofern haben wir keinen Grund anzunehmen, dass sich diese Studien in irgendeiner Weise unterscheiden. Die sind sehr gut für einen indirekten Vergleich geeignet. Die stimmen, wie gesagt, in den Patientencharakteristika überein. Die stimmen auch in den Chemotherapiearmen, die im Kontrollarm gegeben wurden, überein. Wir sehen auch, dass das OS, das ist das Entscheidende, im Chemotherapiearm genau gleichläuft. Da liegen die Kurven, die wir eingereicht haben, wirklich übereinander. Das zeigt, dass diese Patienten in den beiden Studien sehr ähnlich sind. Man sieht, wenn man ihnen Chemotherapie gibt, dass dieselben Patienten herauskommen.

Wichtig ist, was die Ergebnisse des indirekten Vergleichs angeht: Wir haben bei der Mortalität einen sehr großen Effekt. Das Risiko, unter Nivo/Ipi zu versterben, ist um 41 Prozent niedriger als unter Pembrolizumab. Das ist ein gravierender Unterschied, der dazu führt, dass Patienten mehrere Jahre länger leben können. Wir haben hier definitiv keine Unsicherheiten, die das in dieser Größenordnung infrage stellen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe keine weiteren Wortmeldungen. Frau Land, möchten Sie kurz zusammenfassen?

Frau Land (BMS): Ja, sehr gern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Land (BMS): Wir bedanken uns für die gute Diskussion und die Besprechung relevanter Themen. Ich fasse sie gerne noch einmal kurz zusammen: Wir sprechen über eine Patientenpopulation mit hohem Bedarf an wirksamen und sicheren Therapieoptionen. Wir haben intensiv über den indirekten Vergleich gegenüber der aktuellen zweckmäßigen

Vergleichstherapie gesprochen. Nivolumab plus Ipilimumab bietet im Vergleich zu Pembrolizumab einen signifikanten und konsistenten Überlebensvorteil. Das Sterberisiko wurde bei vergleichbaren Nebenwirkungsprofilen um 41 Prozent reduziert.

Des Weiteren liegt eine extreme statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens vor. Auch die Langzeitwirkung über drei Jahre ist hervorzuheben. Aus unserer Sicht sind diese positiven Effekte für die Herleitung eines beträchtlichen Zusatznutzens heranzuziehen.

Zusammenfassend liegt mit der Kombination Nivolumab und Ipilimumab, insbesondere basierend auf den eindeutigen positiven Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich nach der Methode von Bucher, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. – Wir bedanken uns herzlich für den guten Austausch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Land. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich bedanke mich bei Herrn Professor Arnold und Herrn PD Dr. Pox. Herr Wörmann, Sie bleiben uns auch für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom erhalten. Deshalb bekommen Sie Ihren Dank zum Schluss. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 11:21 Uhr



2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-037 Nivolumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Nivolumab

[Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
• Pembrolizumab: Beschluss vom 16. September 2021

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab L01FF01 Opdivo	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen indiziert.
Zytostatika	
5-Fluorouracil L01BC02 5-FU medac	<u>Fortgeschrittenes oder metastasiertes kolorektales Karzinom</u>
Calciumfolinat V03AF03 Calciumfolinat- GRY	Calciumfolinat ist indiziert: <ul style="list-style-type: none"> – in Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie <ul style="list-style-type: none"> ○ bei fortgeschrittenem oder metastasiertem kolorektalem Karzinom
Capecitabin L01BC06 Capecitabin medac	Capecitabin medac wird angewendet: <ul style="list-style-type: none"> – zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (siehe Abschnitt 5.1).
Irinotecan L01XX19 Irinotecan onkovis	Irinotecan onkovis ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom: <ul style="list-style-type: none"> – in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bei Patienten ohne vorausgegangene Chemotherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung <p>Irinotecan onkovis ist in Kombination mit Cetuximab indiziert zur Behandlung von Patienten mit EGFR (epidermal growth factor receptor)-exprimierendem metastasierendem kolorektalem Karzinom vom KRAS Wildtyp, die zuvor keine Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, oder nach Versagen einer Irinotecanhydrochlorid-haltigen zytotoxischen Therapie (siehe Abschnitt 5.1).</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>Irinotecan onkovis ist in Kombination mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Bevacizumab indiziert zur Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierendem Kolon- oder Rektumkarzinom.</p> <p>Irinotecan onkovis ist in Kombination mit Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab indiziert zur Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom.</p>
<p>Mitomycin L01DC03 Mitomycin medac</p>	<p><u>Intravenöse Anwendung</u> Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – fortgeschrittenes kolorektales Karzinom
<p>Oxaliplatin L01XA03 Oxaliplatin-GRY</p>	<p>Oxaliplatin wird in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FA) angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms.
Antikörper	
<p>Bevacizumab L01XC07 Avastin</p>	<p>Bevacizumab wird in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom angewendet.</p>
<p>Cetuximab L01XC06 Erbix</p>	<p>Erbix ist indiziert zur Behandlung des metastasierenden, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Ras-Wildtyp</p> <ul style="list-style-type: none"> – in Kombination mit einer Irinotecanbasierten Chemotherapie, – als Erstlinienbehandlung in Kombination mit FOLFOX
<p>Panitumumab L01XC08 Vectibix</p>	<p>Vectibix ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC, metastatic colorectal cancer) mit RAS-Wildtyp:</p> <ul style="list-style-type: none"> – in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX oder FOLFIRI.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Pembrolizumab L01XC18 Keytruda	<u>Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC)</u> KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.
--------------------------------------	---

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-037 (Nivolumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 29. März 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.4 Leitlinien.....	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	22
Referenzen.....	25

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
AE	Adverse Event/s
AK	Antikörper
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BEV	Bevacizumab
CAPOX/XELOX	Capecitabine + Oxaliplatin
CI	Konfidenzintervall
CR	Complete response
CT	Chemotherapy
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR(i)	Epidermal growth factor receptor (inhibitor)
FOLFIRI	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan
FOLFIRINOX	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan + Oxaliplatin
FOLFOX	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin
FOLFOXIRI	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Irinotecan
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
HER2	Human epidermal growth factors receptor 2
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-related Quality of Life
HTA	Health Technology Assessments
IFL	Irinotecan + Folinsäure + 5-Fluorouracil
IgG	Immunglobulin G
IHC	Immunohistochemische Untersuchung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IV	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LoE	Level of Evidence
MAB	Monoclonal Kolorektalkarzinom
mCRC	metastasierendes Kolorektalkarzinom
MDT	Multidisciplinary team



MERGE	Method for Evaluating Reserch and Guideline Evidence
MMR	Mismatch-repair Gen
MMRd	defekte Mismatch Reparatur
MMRp	profiziente Mismatch Reparatur
MRI	Magnetic resonance imaging
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSS	Mikrosatellitenstabilität
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRAS	Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression free survival
PR	Partial Response
QoL	Quality of Life
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie/n
RR	Relatives Risiko
SD	Stable disease
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGFi	Vascular endothelial growth factor inhibitor
WHO	World Health Organization
WT	wild-type

1 Indikation

Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Kolorektalkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 21.04.2022 durchgeführt, die folgende am 24.11.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2607 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt fünf Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Cremolini C et al., 2020 [2].

Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer

Fragestellung

We conducted a systematic review followed by an individual patient data (IPD)–based meta-analysis aimed at providing a robust estimation of the added value of FOLFOXIRI + bevacizumab over conventional doublets + bevacizumab in terms of OS and at exploring the interaction of treatment effect with main patient and disease characteristics at baseline

Methodik

Population:

- patients with mCRC

Intervention:

- Triple-Therapie plus Bevacizumab: FOLFOXIRI

Komparator:

- Dublet-Therapie plus Bevacizumab: FOLFIRI, irinotecan and capecitabine [XELIRI], FOLFOX, capecitabine and oxaliplatin [XELOX])

Endpunkte:

- Primär: OS
- Sekundär: PFS, ORR, R0 resection rate, grade 3/4 adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Jan. 2019 in PubMed, Embase, Medline, Cochrane Library, ASCO proceedings, and European Society of Medical Oncology (ESMO) proceedings

Qualitätsbewertung der Studien:

- Entsprechend Method for Evaluating Research and Guideline Evidence (MERGE) criteria (randomization, blinding, outcome measures, measure assessment, arm comparability, loss to follow-up, and intention-to-treat analysis)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs [TRIBE, OLIVIA, CHARTA, STEAM, TRIBE2] (N=1.697)

Charakteristika der Population/Studien:

- The median age of the pooled population was 61 years (IQR, 53-67 years); most patients had an ECOG performance status of 0 (78.3%) and presented with synchronous

metastases (84.7%). Of the patients, 34.8% had a right-sided primary tumor, and 32.7% had liver-limited disease. Of 1,316 patients with available data, RAS and BRAF mutations were reported in 65% and 9%, respectively. No relevant differences between the 2 treatment groups were evident, except for a higher percentage of patients with a right-sided primary tumor (37.3% v 32.3%) and liver-only disease (35.6 v 29.9%) in the FOLFOXIRI + bevacizumab group

Qualität der Studien:

- all included studies were of sufficiently high quality to consider the risk of bias as low to moderate

Studienergebnisse:

- OS:
 - Medianes Gesamtüberleben: 28,9 vs. 24,5 Monate zugunsten FOLFOXIRI plus Bev.
 - 5-Jahres-Überleben: 22,3% vs. 10,7%
 - HR 0,81 (95%-CI 0,72;0,91), $I^2=2\%$, $p<0,001$
- PFS:
 - Medianes PFS: 12,2 vs. 9,9 Monate zugunsten FOLFOXIRI plus Bev.
 - HR 0,74 (95%-CI 0,67;0,82), $I^2=35\%$, $p<0,001$
- ORR
 - OR 1,57 (95%-CI 1,29;1,91, $I^2=0\%$, $p<0,001$ zugunsten FOLFOXIRI plus Bev. gemäß RECIST
- Sicherheit:
 - Compared with doublets + bevacizumab, the administration of FOLFOXIRI + bevacizumab was associated with a significantly higher incidence of the following grade 3 or 4 adverse events:
 - neutropenia (45.8% v 21.5%; $P < .001$),
 - febrile neutropenia (6.3% v 3.7%; $P = .019$),
 - nausea (5.5% v 3.0%; $P = .016$),
 - mucositis (5.1% v 2.9%; $P = .024$),
 - diarrhea (17.8% v 8.4%; $P < .001$).
 - No significant increase in the rate of toxic deaths was reported

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, on the basis of the results of our metaanalysis, FOLFOXIRI + bevacizumab is a valuable upfront option able to provide a clinically meaningful survival benefit to patients with unresectable mCRC with an ECOG performance status of 0 or 1.

Kommentare zum Review

Keine signifikanten Interaktionen in den Subgruppenanalysen

Dai J et al., 2019 [3].

The efficacy and safety of irinotecan +/- bevacizumab compared with oxaliplatin +/- bevacizumab for metastatic colorectal cancer: A meta-analysis

Fragestellung

This meta-analysis therefore aimed to compare the efficacy and safety between IRI±bevacizumab and OXA±bevacizumab in patients with mCRC

Methodik

Population:

- Patienten mit mCRC

Intervention:

- Irinotecan + Bevacizumab

Komparator:

- Oxaliplatin + Bevacizumab

Endpunkte:

- Primär: OS, TTP
- Sekundär: ORR, Toxizität

Recherche/Suchzeitraum:

- Dez. 2018 in PubMed, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 RCTs (N=4.191)

Charakteristika der Population/Studien:

- No differences were found in the baseline characteristics between patients in the 2 groups in the selected studies

Qualität der Studien:

- Nicht berichtet

Studienergebnisse:

- Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen für OS und TTP
- Marginaler Vorteil für Oxaliplatin + Bevacizumab für ORR
- Toxizität:
 - Höher im Irinotexan-Arm:
 - Nausea (RR=1.63, 95% CI: 1.28–2.07, P<.001),
 - vomiting (RR=1.40, 95% CI: 1.09–1.81, P=.009),
 - diarrhea (RR=1.44, 95% CI: 1.23–1.70, P<.001),
 - anemia (RR=4.13, 95% CI: 2.75–6.22, P<.001) were higher in the IRI arm. However, the
 - höher im Oxaliplatin-Arm:
 - neutropenia (RR=0.75, 95% CI: 0.68–0.83, P<.001),
 - thrombocytopenia (RR=0.43, 95% CI: 0.26–0.73, P=.002),

- paresthesia/neurological disturbances (RR=0.04, 95% CI: 0.02–0.07, P<.001) were higher in the OXA arm

Anmerkung/Fazit der Autoren

No statistically significant differences were observed in OS and TTP. However, the OXA group was superior to the IRI group in terms of ORR. Moreover, the 2 treatment regimens showed manageable toxicities. The results suggested the superior efficacy of OXA±bevacizumab therapy compared with IRI±bevacizumab therapy for mCRC patients

Kommentare zum Review

Schlussfolgerung nicht nachvollziehbar

SR mit ähnlicher Fragestellung: Ren et al. 2021 [5]

3.4 Leitlinien

Morris, V. K. et al., 2022 [4].

American Society of Clinical Oncology

Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline provides a review of the evidence for areas of uncertainty in the treatment of mCRC, including indications for targeted therapy, and treatment options for oligometastatic and liver-limited disease.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Keine Konsensusprozesse angewendet, externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and Cochrane Library until June 20, 2022.

LoE

TABLE A2. Recommendation Rating Definitions

Term	Definitions
Quality of evidence	
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

GoR

Strength of recommendation	
Strong	<p>In recommendations for an intervention, the desirable effects of an intervention outweigh its undesirable effects</p> <p>In recommendations against an intervention, the undesirable effects of an intervention outweigh its desirable effects</p> <p>All or almost all informed people would make the recommended choice for or against an intervention</p>
Weak	<p>In recommendations for an intervention, the desirable effects probably outweigh the undesirable effects, but appreciable uncertainty exists</p> <p>In recommendations against an intervention, the undesirable effects probably outweigh the desirable effects, but appreciable uncertainty exists. Most informed people would choose the recommended course of action, but a substantial number would not</p>

Empfehlungen

1. For patients with previously untreated, initially unresectable mCRC who are candidates for chemotherapy plus bevacizumab, is doublet (folinic acid, FU, and oxaliplatin [FOLFOX], or folinic acid, FU, and irinotecan [FOLFIRI]) or triplet (folinic acid, FU, oxaliplatin, and irinotecan [FOLFOXIRI]) cytotoxic chemotherapy recommended?

Recommendation 1.1. Doublet (folinic acid, fluorouracil [FU], and oxaliplatin [FOLFOX], or folinic acid, FU, and irinotecan [FOLFIRI]) backbone chemotherapy should be offered as first-line therapy to patients with initially unresectable microsatellite stable (MSS) or proficient mismatch repair (pMMR) mCRC (Type: Evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong).

Qualifying statement. Treatment with capecitabine plus oxaliplatin may be substituted for folinic acid, FU, and oxaliplatin (FOLFOX) at the clinical discretion of the treating provider, and in shared decision making with the patient.

Recommendation 1.2. Triplet (folinic acid, FU, oxaliplatin, and irinotecan [FOLFOXIRI]) backbone chemotherapy may be offered as first-line therapy to selected patients with initially unresectable MSS or pMMR mCRC (Type: Evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).

Qualifying statements for Recommendations 1.1 and 1.2.

- All patients included in the evidence-base for Recommendations 1.1 and 1.2 received anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) antibody bevacizumab in addition to doublet or triplet chemotherapy backbone.
- Shared decision making is recommended, including a discussion of the potential for benefit and risk of harm; while survival and recurrence outcomes are improved, number of grade 3

or greater adverse events are more frequent with triplet chemotherapy, compared with doublet chemotherapy (Table 1).

2a. In the first-line setting, are outcomes for patients with microsatellite instability-high (MSI-H) or deficient mismatch repair (dMMR) mCRC improved with pembrolizumab immunotherapy versus chemotherapy with or without bevacizumab or cetuximab?

2b. Is pembrolizumab recommended as later-line therapy for patients with microsatellite stable (MSS) or proficient mismatch repair (pMMR) mCRC and high tumor mutational burden (TMB ≥ 10 mutations/Mb)?

Recommendation 2.1. Pembrolizumab should be offered as first-line therapy to patients with microsatellite instability-high or deficient mismatch repair mCRC (Type: Evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong).

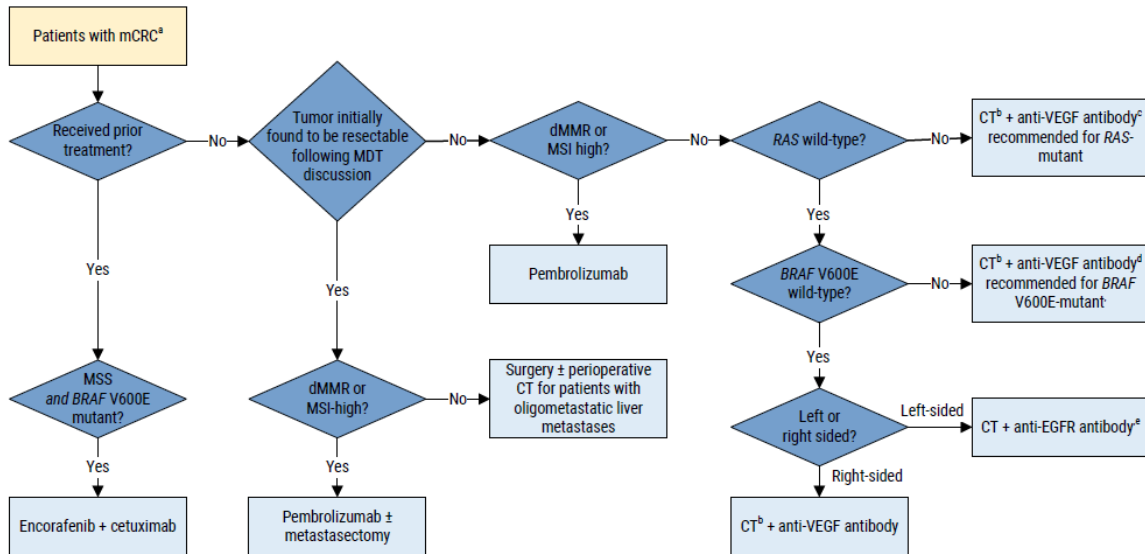
3. For patients with treatment-naive RAS wild-type mCRC, are anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibodies (ie, panitumumab and cetuximab) recommended for patients with right-sided or left-sided primary tumors?

Recommendation 3.1. Anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) therapy plus doublet chemotherapy should be offered as first-line therapy to patients with MSS or pMMR left-sided RAS wild-type mCRC (Type: Evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong).

Qualifying statements.

- Anti-EGFR therapy is not recommended as first-line therapy for patients with right-sided RAS wild-type mCRC, and consistent with the qualifying statements to Recommendation 1.1 and 1.2, these patients should be offered chemotherapy and anti-VEGF therapy.
- Anti-EGFR therapy is not recommended for patients with RAS-mutant mCRC.
- Anti-EGFR therapy with triplet chemotherapy is not recommended.
- Although anti-EGFR therapy is preferred, anti-VEGF therapy remains an active treatment option for patients with left-sided treatment-naive RAS wild-type mCRC in the first-line setting.
- Shared decision making is recommended, including a discussion of potential for benefit and risk of harms, such as the increased risk of treatment-related rash with anti-EGFR agents (Table 3).

Systemic Therapy for Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Algorithm



^a Decisions regarding treatment options and sequencing for all patients with mCRC should be made within the context of an MDT.
^b Doublet CT should be offered, or triplet CT may be offered. Shared decision-making is recommended, including a discussion of the potential for benefit and risk of harm; while survival and recurrence outcomes are improved, grade 3 or greater adverse events are more frequent with triplet CT, compared to doublet CT.
^c Anti-EGFR therapy is not recommended for patients with RAS-mutant mCRC.
^d Anti-EGFR therapy is not recommended as a lone biologic agent for treatment-naïve patients with BRAF V600E-mutant mCRC.
^e Although anti-EGFR therapy is preferred, anti-VEGF therapy remains an active treatment option for patients with left-sided treatment-naïve RAS wild-type mCRC.
Abbreviations: CT: chemotherapy; dMMR: deficient mismatch repair; Doublet CT: FOLFOX, CAPOX or FOLFIRI; MDT: multidisciplinary team; MSI: microsatellite instability; MSS: microsatellite stable; Triplet CT: FOLFOXIRI.

This algorithm is derived from recommendations in *Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline*. This is a tool based on an ASCO Guideline and is not intended to substitute for the independent professional judgment of the treating physician. Practice guidelines do not account for individual variation among patients. This tool does not purport to suggest any particular course of medical treatment. Use of the guideline and this tool are voluntary.

www.asco.org/gastrointestinal-cancer-guidelines ©American Society of Clinical Oncology 2022. All rights reserved.
 For licensing opportunities, contact licensing@asco.org

Referenzen

1.1 und 1.2

25. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al: FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: Updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 16:1306-1315, 2015
26. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al: Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: The OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol* 26:702-708, 2015
27. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al: Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 371:1609-1618, 2014
28. Schmoll HJ, Garlipp B, Junghans C, et al: O-023FOLFOX/bevacizumab 1/2 irinotecan in advanced colorectal cancer (CHARTA): Long term outcome. *Ann Oncol* 29, 2018 (suppl 5; abstr O-023)
29. Hurwitz H, Tan BR, Reeves JA, et al: Phase II randomized trial of sequential or concurrent FOLFOXIRI-bevacizumab versus FOLFOX-bevacizumab for metastatic colorectal cancer (STEAM). *Oncologist* 24:921-932, 2019
30. Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, et al: Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): A multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 21:497-507, 2020
32. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335-2342, 2004
33. Tol J, Koopman M, Cats A, et al: Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360:563-572, 2009

2.1

12. Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al: Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 383:2207-2218, 2020
34. Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al: Final overall survival for the phase III KN177 study: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 3500)
35. Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, et al: Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 100:266-273, 2009
36. Andre T, Amonkar M, Norquist JM, et al: Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): An open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22:665-677, 2021
37. United States Food and Drug Administration: FDA Approves Pembrolizumab for First-Line Treatment of MSI-H/dMMR Colorectal Cancer. 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-first-line-treatment-msi-h-dmrr-colorectal-cancer>
38. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al: Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 36:773-779, 2018
39. ClinicalTrials.gov: A Study of Nivolumab, Nivolumab Plus Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy for the Treatment of Participants With Deficient Mismatch Repair (dMMR)/Microsatellite Instability High (MSI-H) Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) (CheckMate 8HW). 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04008030>
40. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al: Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 38:1-10, 2020
41. US Food and Drug Administration: FDA Approves Pembrolizumab for Adults and Children with TMB-H Solid Tumors. 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-adults-and-children-tmb-h-solid-tumors>
42. Rousseau B, Foote MB, Maron SB, et al: The spectrum of benefit from checkpoint blockade in hypermutated tumors. *N Engl J Med* 384:1168-1170, 2021

3.1

13. Ciliberto D, Staropoli N, Caglioti F, et al: The best strategy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients in first-line treatment: A classic and Bayesian meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 125:69-77, 2018
14. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrnschild J, et al: FOLFOXIRI plus panitumumab as first-line treatment of RAS wild-type metastatic colorectal cancer: The randomized, open-label, phase II VOLFI study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol* 37:3401-3411, 2019
15. Rossini D, Antoniotti C, Lonardi S, et al: Upfront modified fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan plus panitumumab versus fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin plus panitumumab for patients with RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: The phase III TRIPLETE study by GONO. *J Clin Oncol* 40:2878-2888, 2022
32. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335-2342, 2004
33. Tol J, Koopman M, Cats A, et al: Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360:563-572, 2009
52. Muro K, Watanabe J, Shitara K, et al: LBA 0-10; First Line Panitumumab Versus Bevacizumab in Combination With mFOLFOX6 for RAS Wild Type Metastatic Colorectal Cancer: PARADIGM Trial Results. Barcelona, Spain, European Society for Medical Oncology World Congress on Gastrointestinal Cancer, 2022
53. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al: ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 27:1386-1422, 2016
54. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, et al: The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 70:87-98, 2017

Alberta Health Services, 2021 [1].

Alberta Health Services (AHS)

Metastatic colorectal cancer.

Zielsetzung/Fragestellung

What are the recommended treatment regimens for adult patients with metastatic colorectal cancer?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and MEDLINE from 1990 forward

LoE/GoR

Levels of Evidence

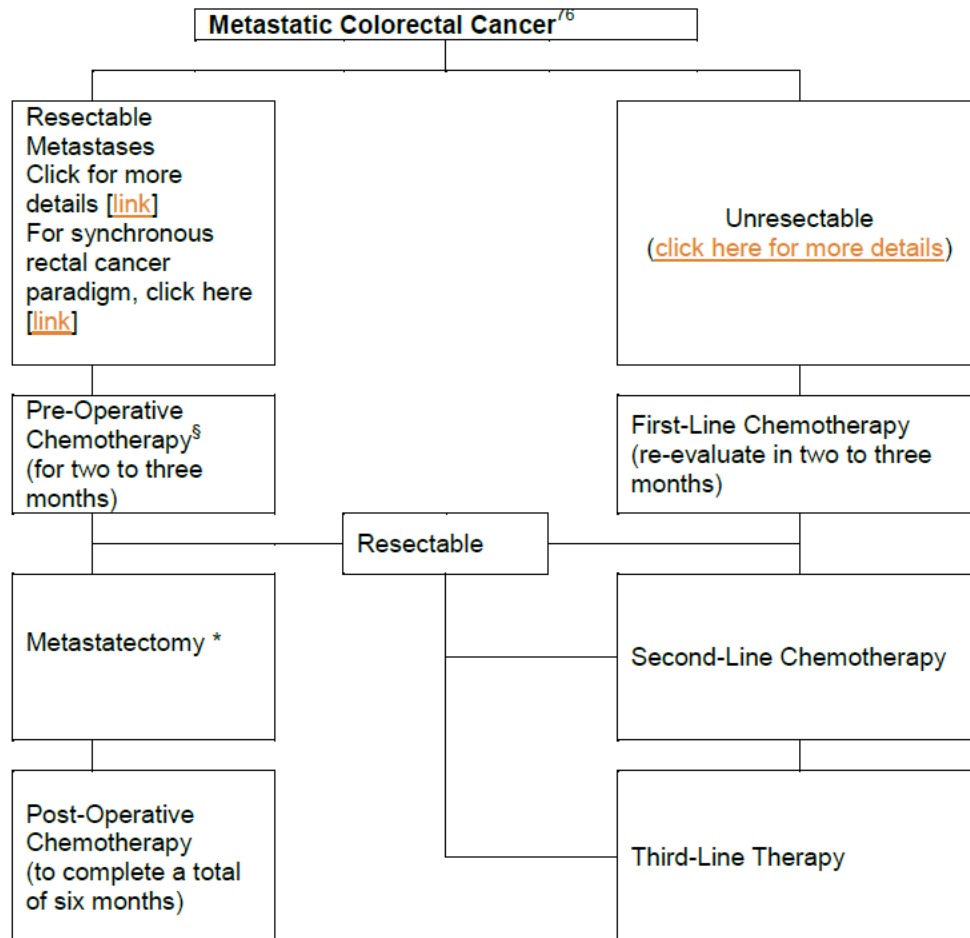
I	Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity
II	Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, expert opinion

Strength of Recommendations

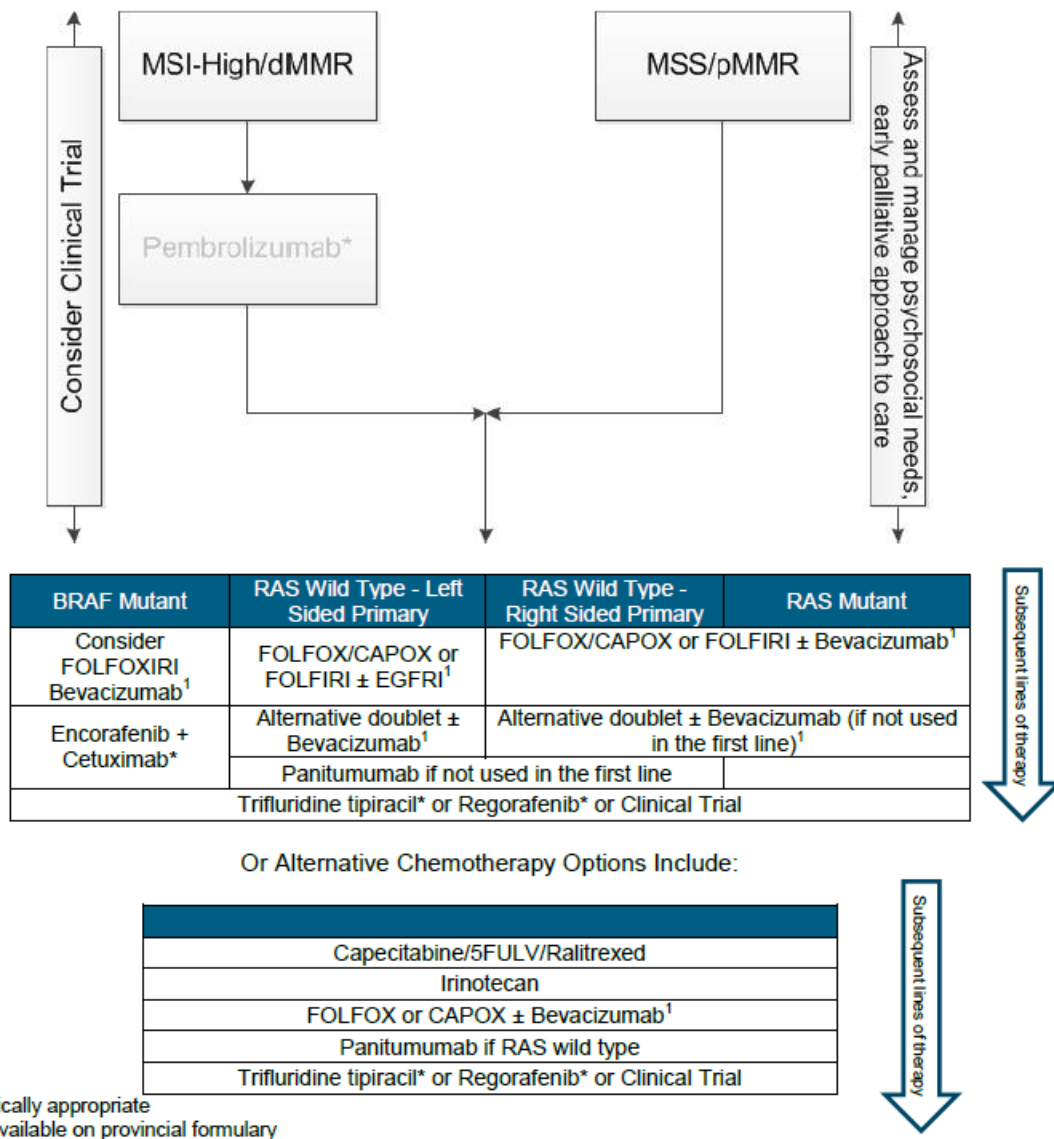
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit; strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit; generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.); optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome; generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome; never recommended

Recommendations

- Algorithm for metastatic cancer treatment



- Chemotherapy options for Unresectable Metastatic Colorectal Cancer Consider an Early Palliative Approach to Care



¹If clinically appropriate

*Not available on provincial formulary

- 4. Standard palliative chemotherapy regimens to consider are described in Table 2.

Table 2. Palliative Chemotherapy Regimens for Patients with Metastatic Colorectal Cancer.

Regimen	Details
FOLFIRI ¹²	<ul style="list-style-type: none"> • Involves the administration of Irinotecan (180 mg/m² IV) and Leucovorin (400 mg/m² IV) concurrently over two hours followed by 5-Fluorouracil (400 mg/m² IV bolus and then an IV infusion of 2,400 mg/m² over forty-six hours) in every two-week cycle. This regimen requires placement of a port, central venous catheter (CVC), or peripherally inserted central catheter (PICC). • For patients who have complications with, or contraindications to, placement of a port, CVC, or PICC along with the capacity to tolerate the potential for
	<p>greater toxicity, consider CAPIRI (administers Irinotecan 200 mg/m² IV over ninety minutes followed by Capecitabine 800 mg/m² PO Q12h for fourteen days in every twenty-one day cycle).⁷⁸</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below). • Consider a switch to FOLFOX6 (or CAPOX) at progression, provided it is medically reasonable and the patient wishes further therapy. The sequence of FOLFIRI followed by FOLFOX6 is equivalent to the sequence of FOLFOX6 followed by FOLFIRI¹². • Due to Oxaliplatin's propensity to cause a cumulative peripheral sensory neuropathy, consider a non-Oxaliplatin-containing regimen before an Oxaliplatin-based regimen. <p>Irinotecan should be considered relatively contraindicated (or consider a dose modification) for patients with an elevated bilirubin due to metastatic disease or Gilbert's syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gilbert's syndrome results from impaired activity of uridine diphosphate glucuronyl-transferase isoform 1A1 (UGT_{1A1}). It delays the metabolism of <u>Irinotecan</u> and thereby increases the risk of severe toxicity.
CAPOX and FOLFOX6 ¹²⁻¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> • CAPOX involves the administration of Oxaliplatin (130 mg/m² IV over two hours) and Capecitabine 1,000 mg/m² PO Q12h for fourteen days in every twenty-one day cycle. • FOLFOX6 involves the administration of Oxaliplatin (100 mg/m² IV) and Leucovorin (400 mg/m² IV) concurrently over two hours followed by 5-Fluorouracil (400 mg/m² IV bolus and then an intravenous infusion of 2,400 mg/m² over forty-six hours) in every two-week cycle. This regimen requires placement of a port, central venous catheter (CVC), or peripherally inserted central catheter (PICC). • Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below). • Consider a switch to FOLFIRI or Irinotecan at progression, provided it is medically reasonable and the patient wishes further therapy. The sequence of FOLFIRI followed by FOLFOX6 is equivalent to the sequence of FOLFOX6 followed by FOLFIRI¹². • Due to Oxaliplatin's propensity to cause a cumulative peripheral sensory neuropathy, consider a non-Oxaliplatin-containing regimen before an Oxaliplatin-based regimen. • For patients with persistent grade ≥ 2 peripheral neuropathy, considering holding or reducing the doses of Oxaliplatin.
FOLFOXIRI ¹⁵	<ul style="list-style-type: none"> • Involves the administration of a 90 minute infusion of Irinotecan (165 mg/m²), a 120 minute infusion of Oxaliplatin (85 mg/m²), and a concomitant 120 minute infusion of Leucovorin (400 mg/m²), followed by a 48-hour continuous infusion 5-Fluorouracil (total dose 3200 mg/m²) in every two-week cycle. This regimen requires placement of a port, central venous catheter (CVC), or peripherally inserted central catheter (PICC). • Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below). • FOLFOXIRI is usually reserved for patients with excellent performance status

Regimen	Details															
	as the progression free survival and overall survival improvement associated with FOLFOXIRI and Bevacizumab in the TRIBE study were accompanied with increased toxicity ¹⁵ .															
Capecitabine ¹⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Involves the administration of Capecitabine 1,250 mg/m² PO Q12h for fourteen days in every twenty-one day cycle. Refer to "Capecitabine: A Guide for Patient Care." • Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below). 															
Irinotecan ¹⁷	<ul style="list-style-type: none"> • Involves the administration of Irinotecan (350 mg/m² IV over ninety minutes) in every three-week cycle. • Decrease the dose by 20% for patients over seventy years of age or for patients who have received prior radiotherapy to the pelvis. <p>Irinotecan should be considered relatively contraindicated (or consider a dose modification) for patients with an elevated bilirubin due to metastatic disease or Gilbert's syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gilbert's syndrome results from impaired activity of uridine diphosphate glucuronyl-transferase isoform 1A1 (UGT_{1A1}). It delays the metabolism of <u>Irinotecan</u> and thereby increases the risk of severe toxicity. 															
5-Fluorouracil (simplified LV5FU2)	<ul style="list-style-type: none"> • Involves the administration of Leucovorin (400 mg/m² IV over two hours) followed by 5-Fluorouracil (400 mg/m² IV bolus and then an intravenous infusion of 2,400 mg/m² over forty-six hours) in every two-week cycle. • This regimen requires placement of a port, central venous catheter (CVC), or peripherally inserted central catheter (PICC). • Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below). 															
Raltitrexed ¹⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Considered for patients intolerant of 5-Fluorouracil • Involves the administration of Raltitrexed IV at a dose and frequency that is based on the patient's creatinine clearance. <table border="1" data-bbox="485 1077 1345 1323"> <thead> <tr> <th>Creatinine Clearance</th> <th>Dose as Percentage of 3 mg/m²</th> <th>Interval</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 65 mL/minute</td> <td>100%</td> <td>Q3weeks</td> </tr> <tr> <td>55 to 65 mL/minute</td> <td>75%</td> <td>Q4weeks</td> </tr> <tr> <td>25 to 54 mL/minute</td> <td>% Equivalent to Creatinine Clearance</td> <td>Q4weeks</td> </tr> <tr> <td>< 25 mL/minute</td> <td>No therapy</td> <td>Not applicable</td> </tr> </tbody> </table>	Creatinine Clearance	Dose as Percentage of 3 mg/m ²	Interval	> 65 mL/minute	100%	Q3weeks	55 to 65 mL/minute	75%	Q4weeks	25 to 54 mL/minute	% Equivalent to Creatinine Clearance	Q4weeks	< 25 mL/minute	No therapy	Not applicable
Creatinine Clearance	Dose as Percentage of 3 mg/m ²	Interval														
> 65 mL/minute	100%	Q3weeks														
55 to 65 mL/minute	75%	Q4weeks														
25 to 54 mL/minute	% Equivalent to Creatinine Clearance	Q4weeks														
< 25 mL/minute	No therapy	Not applicable														
Bevacizumab ¹ 6,19-23	<ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab interrupts VEGF-mediated angiogenesis — a critical factor in tumor growth and progression. It is thought to decrease the interstitial pressure in tumors, to normalize tumor vasculature, and to improve the delivery of chemotherapy. • Bevacizumab is contraindicated in patients with: <ul style="list-style-type: none"> · Radiological or clinical evidence of invasion of the tumor into a major blood vessel; · Major surgical procedure or significant trauma within preceding twenty-eight days; · Major surgical procedure anticipated within forthcoming four to six weeks; 															



Regimen	Details																																												
	<ul style="list-style-type: none"> - Uncontrolled hypertension; - Clinically significant cardio- or cerebro-vascular disease (e.g.: myocardial infarction or cerebrovascular accident within six months, unstable angina, congestive heart failure, use of a thrombolytic agent within six months, serious dysrhythmia); - Inherited bleeding diathesis, coagulopathy, or esophageal varices; - Significant proteinuria or renal dysfunction; - Non-healing wound, ulcer, or bone fracture; - Metastases within central nervous system or ophthalmologic abnormalities; and - Pregnancy, lactation, or childbearing potential without effective contraception. <ul style="list-style-type: none"> • If the medical oncologist feels the benefits outweigh the risks, it may be combined with chemotherapy in patients with a good performance status (ECOG ≤2). It can be administered over ten minutes at 5 mg/kg IV (Q2week chemotherapy schedule) or over fifteen minutes at 7.5 mg/kg IV (Q3week chemotherapy schedule). <table border="1" style="margin: 10px auto; border-collapse: collapse; width: 80%;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Toxicities</th> <th colspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Summary Incidence</th> <th colspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Relative Risk</th> </tr> <tr> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">All-Grade Events</th> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">High-Grade Events</th> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">All-Grade Events</th> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">High-Grade Events</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Arterial Thromboembolic Events¹⁹</td> <td>3.3%</td> <td>2.0%</td> <td>HR 2.08</td> <td>HR 1.29</td> </tr> <tr> <td> Cardiac Ischemia</td> <td></td> <td>1.5%</td> <td></td> <td>HR 2.14</td> </tr> <tr> <td> Cerebrovascular Ischemia</td> <td></td> <td>1.2%</td> <td></td> <td>HR 1.37</td> </tr> <tr> <td>Proteinuria²²</td> <td>—</td> <td>1.0%</td> <td>HR 1.40</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Hypertension²²</td> <td>—</td> <td>8.7%</td> <td>—</td> <td>HR 3.00</td> </tr> <tr> <td>Wound Healing Complications^{20,21,24}</td> <td>4.9%</td> <td>3.7%</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Gastrointestinal Perforation²⁵</td> <td>—</td> <td>0.9%</td> <td>—</td> <td>HR 2.15</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • Discrepant results exist as to the risk of venous thromboembolic events^{23,26} • It is not indicated for monotherapy and it is currently not funded by the Alberta Health Services Cancer Drug Benefit Program for treatment beyond progression. <ul style="list-style-type: none"> • Refer to the Bevacizumab Administration Guidelines. 	Toxicities	Summary Incidence		Relative Risk		All-Grade Events	High-Grade Events	All-Grade Events	High-Grade Events	Arterial Thromboembolic Events ¹⁹	3.3%	2.0%	HR 2.08	HR 1.29	Cardiac Ischemia		1.5%		HR 2.14	Cerebrovascular Ischemia		1.2%		HR 1.37	Proteinuria ²²	—	1.0%	HR 1.40	—	Hypertension ²²	—	8.7%	—	HR 3.00	Wound Healing Complications ^{20,21,24}	4.9%	3.7%	—	—	Gastrointestinal Perforation ²⁵	—	0.9%	—	HR 2.15
Toxicities	Summary Incidence		Relative Risk																																										
	All-Grade Events	High-Grade Events	All-Grade Events	High-Grade Events																																									
Arterial Thromboembolic Events ¹⁹	3.3%	2.0%	HR 2.08	HR 1.29																																									
Cardiac Ischemia		1.5%		HR 2.14																																									
Cerebrovascular Ischemia		1.2%		HR 1.37																																									
Proteinuria ²²	—	1.0%	HR 1.40	—																																									
Hypertension ²²	—	8.7%	—	HR 3.00																																									
Wound Healing Complications ^{20,21,24}	4.9%	3.7%	—	—																																									
Gastrointestinal Perforation ²⁵	—	0.9%	—	HR 2.15																																									
EGFR inhibitor and chemotherapy ²⁷⁻²⁹	<ul style="list-style-type: none"> • First-line anti-EGFR therapies may include: <ol style="list-style-type: none"> a. Cetuximab with FOLFIRI²⁷ b. Panitumumab with FOLFOX²⁸ c. Panitumumab with FOLFIRI (based on extrapolation from data in second-line treatment)²⁹ 																																												
	<ul style="list-style-type: none"> • EGFR inhibitors should not be given with bevacizumab as clinical trials with combinations of both EGFR inhibitor and bevacizumab give worse outcome^{30,31}. • Refer to Panitumumab and Cetuximab: Toxicity Management Guidelines 																																												

- 8. Whether treatment is with combination chemotherapy or sequential monotherapy (with or without Bevacizumab) depends upon the patient's goals, their physical status, and other life circumstances, as assessed by their treating oncologist. Sequences of therapy may include:
 - a. FOLFIRI followed by CAPOX/FOLFOX6
 - b. CAPOX/FOLFOX6 followed by FOLFIRI or Irinotecan
 - c. Capecitabine followed by Irinotecan followed by CAPOX/FOLFOX6

- 9. In the situation where a liver metastatectomy would be facilitated by a reduction in the size of the liver metastasis, patients should only be treated with chemotherapy until optimal resectability rather than to maximal response or progression. Only a limited number of cycles of chemotherapy should be delivered so as to minimize the consequences to the liver and their adverse effects. Oxaliplatin-based therapy is less likely to impact on post-metastatectomy mortality than Irinotecan-based therapy³⁹.
- 14. Patients who have progressed on all standard therapy should be encouraged to participate in clinical trials.
- The following trials have been conducted in patients who have progressed on or were intolerant to a fluoropyrimidine, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab, and an EGFR inhibitor (if KRAS/NRAS wild type):
- The phase III CORRECT trial randomized 760 patients who progressed on standard therapy to best supportive care with placebo or regorafenib. OS for patients on regorafenib was 6.4 months versus 5.0 months for the placebo arm (HR 0.77, 95% CI 0.64–0.94, p=0.005). PFS improved modestly but significantly (1.9 months versus 1.7 months; HR 0.49, 95% CI 0.42 – 0.58, p<0.000001). The most common adverse events observed in the trial were hand-foot skin reactions (17%), fatigue (10%), hypertension (7%), diarrhea (7%) and rash/desquamation (6%). Regorafenib is currently not funded by the Alberta Health Services Outpatient Cancer Drug Benefit Program.
- The phase III RECURSE trial randomized 800 patients to trifluridine-tipiracil or placebo. Median OS was significantly prolonged in patients treated with trifluridine-tipiracil compared to placebo (7.1 versus 5.3 months, HR 0.68, 95% CI 0.58- 0.81; P<0.001), and this benefit was irrespective of prior regorafenib use. Trifluridine-tipiracil is currently not funded by the Alberta Health Services Outpatient Cancer Drug Benefit Program⁴⁰

Referenzen aus Leitlinien

1. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012;4:283-301.
6. Berber E, Pelley R, Siperstein AE. Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study. *J Clin Oncol* 2005 Mar 1;23(7):1358-1364.
12. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004 Jan 15;22(2):229-237.
13. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/foinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008 Apr 20;26(12):2006-2012.
14. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004 Jan 1;22(1):23-30.
15. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015 Oct;16(13):1306-1315.
16. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 Jun 3;350(23):2335-2342.
17. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007 Apr 20;25(12):1539-1544.
18. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008 Apr 20;26(12):2013-2019.

19. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 2010 Apr;49(3):287-297.
20. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Colangelo LH, Lopa SH, et al. Initial safety report of NSABP C-08: A randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol* 2009 Jul 10;27(20):3385-3390.
21. Bose D, Meric-Bernstam F, Hofstetter W, Reardon DA, Flaherty KT, Ellis LM. Vascular endothelial growth factor targeted therapy in the perioperative setting: implications for patient care. *Lancet Oncol* 2010 Apr;11(4):373-382.
22. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007 Feb;49(2):186-193.
23. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008 Nov 19;300(19):2277-2285.
24. Okines A, Puerto OD, Cunningham D, Chau I, Van Cutsem E, Saltz L, et al. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial. *Br J Cancer* 2009 Oct 6;101(7):1033-1038.
25. Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2009 Jun;10(6):559-568.
26. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, Cassidy J, Wiedemann J, Sirzen F, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2011 May 1;29(13):1757-1764.
27. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009 Apr 2;360(14):1408-1417.
28. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013 Sep 12;369(11):1023-1034.
29. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010 Nov 1;28(31):4706-4713.
30. Saltz L, Badarinarath S, Dakhil S, Bienvenu B, Harker WG, Birchfield G, et al. Phase III trial of cetuximab, bevacizumab, and 5-fluorouracil/leucovorin vs. FOLFOX-bevacizumab in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012 Jun;11(2):101-111.
31. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009 Feb 5;360(6):563-572.
32. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007 Nov 15;357(20):2040-2048.
33. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008 Oct 23;359(17):1757-1765.
34. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007 May 1;25(13):1658-1664.
35. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008 Apr 1;26(10):1626-1634.
36. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Masi G, Sensi E, Schirripa M, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014 Jan;50(1):57-63.
37. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2019 Oct 24;381(17):1632-1643.
38. Corcoran RB, Andre T, Atreya CE, Schellens JHM, Yoshino T, Bendell JC, et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAF(V600E)-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discov* 2018 Apr;8(4):428-443.
39. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006 May 1;24(13):2065-2072.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2022) am 24.11.2022

#	Suchfrage
1	[mh ^"colorectal neoplasms"]
2	(colon OR colorectal OR rectal):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Nov 2017 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 24.11.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	colorectal neoplasms/therapy[majr]
2	colon[tiab] OR colorectal[tiab] OR rectal[tiab]
3	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab]
4	#2 AND #3
5	((#4) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])))
6	#1 OR #5
7	neoplasm metastasis[mh] OR advanced[tiab] OR metastat*[tiab] OR metastas*[tiab] OR recurren*[tiab] OR unresectab*[tiab]
8	#6 AND #7
9	((#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR

#	Suchfrage
	validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))))
10	((#9) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 24.11.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	colorectal neoplasms[majr]
2	colon[ti] OR colorectal[ti] OR rectal[ti]
3	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	((#5) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 24.11.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Alberta Health Services (AHS).** Metastatic colorectal cancer [online]. 02.2021. Edmonton (CAN): AHS; 2021. [Zugriff: 28.11.2022]. (Clinical practice guideline GI-003, Version 12). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi003-colorectal-metastatic.pdf>.
 2. **Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, Bendell J, Gruenberger T, Rossini D, et al.** Individual patient data meta-analysis of FOLFOXIRI plus Bevacizumab versus doublets plus Bevacizumab as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2020;JCO2001225.
 3. **Dai J, Chen Y, Gong Y, Wei J, Cui X, Yu H, et al.** The efficacy and safety of irinotecan +/- bevacizumab compared with oxaliplatin +/- bevacizumab for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(39):e17384.
 4. **Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB, 3rd, Cercek A, Cho M, et al.** Treatment of metastatic colorectal cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2022;Jco2201690.
 5. **Ren T, Wang S, Shen Z, Xu C, Zhang Y, Hui F, et al.** Efficacy and safety of Bevacizumab plus Oxaliplatin- or Irinotecan-based doublet backbone chemotherapy as the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2021;44(1):29-40.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

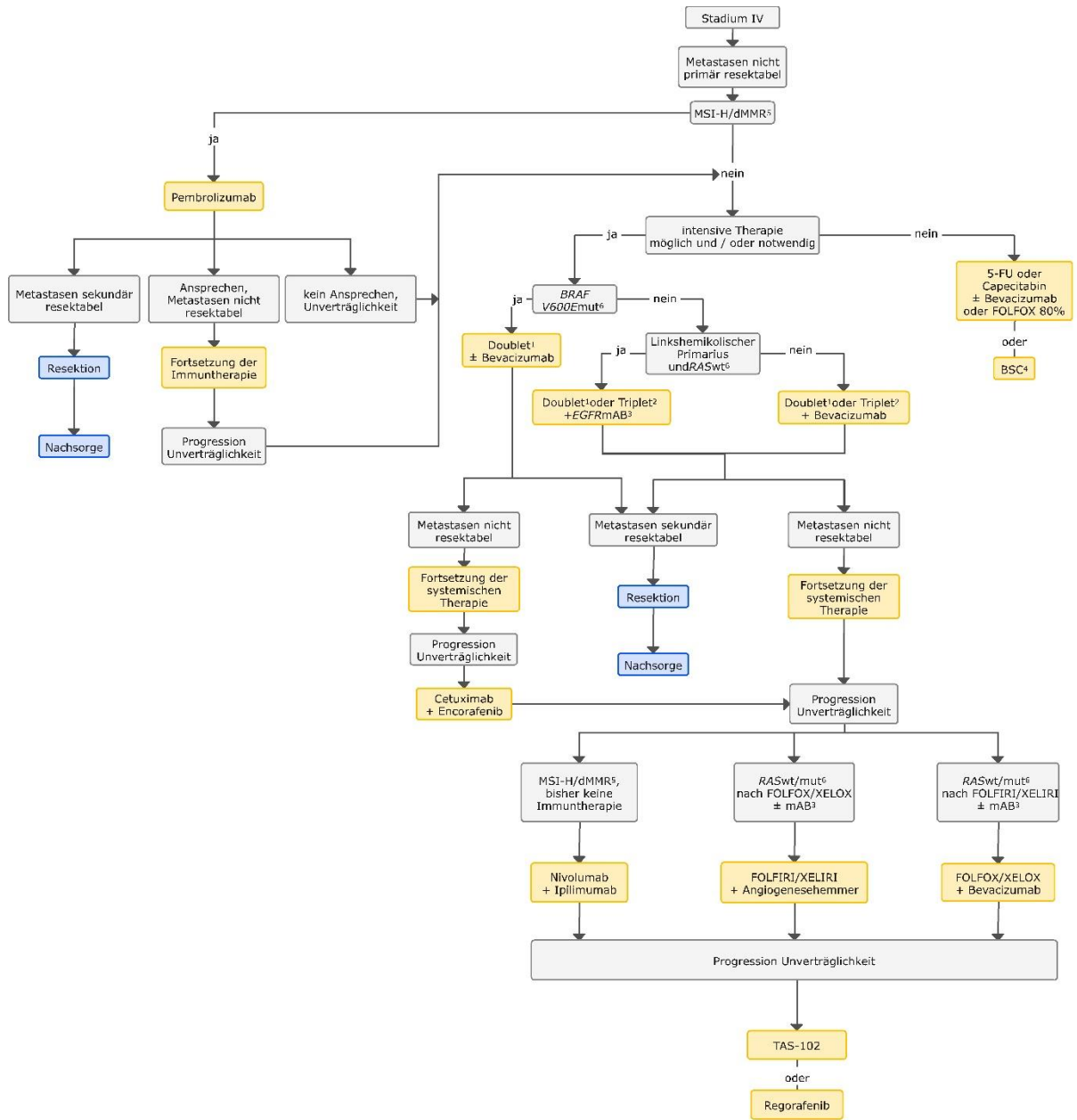
Verfahrens-Nr.: 2023-B-037

Verfasser	
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	
Datum der Erstellung	05.April 2023

Indikation
Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Standard in der Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten, kolorektalen Karzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität ist die Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor. Zugelassen für die EU ist Pembrolizumab. Nach Fluoropyrimidin-haltiger Vortherapie ist Nivolumab/Ipilimumab hoch wirksam.</p> <p><u>Stand des Wissens</u></p> <p>Grundlage dieser Gutachterlichen Expertise sind die aktuellen Leitlinien zum kolorektalen Karzinom [1, 2].</p> <p>Für Patientinnen und Patienten (Pat.), in deren Tumorgewebe eine Mikrosatelliteninstabilität vorliegt, wurde in der KEYNOTE-177 Studie Pembrolizumab mit verschiedenen „Standard of care“ Regimen verglichen [3]. Hierbei zeigte sich eine klinisch bedeutsame und signifikante Verlängerung des PFS (Hazard ratio 0.6 (0.45 – 0.80)) bei deutlich reduzierter Toxizität (22% statt 6% Grad 3-4 Nebenwirkungen). Die Gesamtüberlebenszeit wurde ebenfalls verlängert. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse war der Median der Gesamtüberlebenszeit in Pembrolizumab-Arm nicht erreicht, im Kontrollarm lag er bei 38,7 Monaten (HR 0,74; p=0,036). Der in der Studienplanung präspezifizierte Wert von 0,025 wurde nicht erreicht. Bei dieser Auswertung muss die hohe Rate von „cross-over“ innerhalb und außerhalb der Studie berücksichtigt werden.</p>

Der aktuelle Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [2].

Abbildung 1: Therapiestruktur im Stadium IV bei primär nicht resektablen Metastasen [2]



Legende:

¹ Doublet – Kombination von Fluoropyrimidin plus entweder Oxaliplatin oder Irinotecan;

² Triplet – Kombination von Fluoropyrimidin plus Oxaliplatin und Irinotecan;

³ mAB – monoklonarer Antikörper,

⁴ BSC – Best Supportive Care

⁵ MSI-H/dMMR – microsatellite instability-high/deficient DNA mismatch repair;

⁶ mut - mutiert; wt - Wildtyp (unmutiert)

Eine Alternative ist die Therapie mit Nivolumab/Ipilimumab. Nivolumab ist zugelassen in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit dMMR/MSI-H bei Pat. nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationschemotherapie. Nivolumab + Ipilimumab führte zu einer Remissionsrate von 65% sowie nach 52 Monaten zu einer Rate der progressionsfreien Überlebenszeit von etwa 50% und der Gesamtüberlebensrate von etwa 70%. Diese Ergebnisse liegen weit oberhalb der erwarteten Überlebensraten in diesem Kollektiv [4]. Aufgrund seiner hohen Wirksamkeit wird Nivolumab + Ipilimumab bei Pat. mit Rezidiv nach adjuvanter Fluoropyrimidin-basierter Kombinationschemotherapie eingesetzt.

Das Therapieziel von Pat. im Stadium IV galt früher ausschließlich als palliativ. In den letzten 20 Jahren ist deutlich geworden, dass bei bis zu 25 % der Pat. mit synchron hepatisch metastasiertem, kolorektalem Karzinom ein kuratives Potential besteht [5, 6]. Ein kuratives Potential besteht auch bei Pat. mit hepatischem Rezidiv oder isolierter pulmonaler Metastasierung.

Das ist auch bei Pat. mit Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität zu berücksichtigen. Deshalb wird bei Erreichen einer sekundären Resektabilität eine Metastasenresektion empfohlen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? *(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Bei Kontraindikationen gegen Immuncheckpoint-Inhibitoren oder bei Auftreten intolerabler Nebenwirkungen ist der Wechsel auf ein Zytostatika-basiertes Regime indiziert.

Referenzliste:

1. S3 - Leitlinie Kolorektales Karzinom, Januar 2019, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-007OL.html>
2. Kolonkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juli 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>
3. Diaz LA, Shiu KI, Kim TW et al.: Lancet Oncol 23:659-670, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00197-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00197-8)
4. Overman MJ, Lonardi S, Wong KY et al.: Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 36:773-779, 2018. DOI: [10.1200/JCO.2017.76.9901](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9901)
5. Nordlinger B, van Cutsem E, Gruenberger T et al.: Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. Ann Oncol 20:985-992, 2009.
6. Alberts SR: Update on the optimal management of patients with colorectal liver metastases. Crit Rev Oncol Hematol 84:59-70, 2012. DOI:[10.1016/j.critrevonc.2012.02.007](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.02.007)