



# 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: nicht resezierbares  
oder fortgeschrittenes Leberzellkarzinom, Erstlinie,  
Kombination mit Ipilimumab)

Vom 4. Dezember 2025

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	20
4.	Verfahrensablauf .....	20
5.	Beschluss .....	22
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	30
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>31</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	31
2.	Bewertungsentscheidung.....	31
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	31
2.2	Nutzenbewertung .....	31
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>32</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	37
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	38
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	38
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	40
5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....	40

5.2	Stellungnahme der Eisai GmbH .....	57
5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH .....	69
5.4	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft .....	73
5.5	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH .....	91
5.6	Stellungnahme der AIO, DGHO, DGVS .....	105
D.	Anlagen .....	159
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	159
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	166

## **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 28. November 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Nivolumab u.a. in dem Anwendungsgebiet „Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms bei Erwachsenen“ 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 weitere Anwendungsgebiete eine Zulassungserweiterung.

In seiner Sitzung am 16. Januar 2025 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.

Für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet „Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms bei Erwachsenen“ 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 28. Februar 2025 erhalten. Entsprechend des Beschlusses vom 16. Januar 2025 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 in dem 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 Anwendungsgebiet: „Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms bei Erwachsenen“ 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](http://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 Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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 getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Wirkstoff 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 für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms bei Erwachsenen indiziert.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.12.2025):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

*oder*

- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab

b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:

- Best-Supportive-Care

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-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. Neben Nivolumab und Ipilimumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Durvalumab und Tremelimumab, die Proteinkinase-Inhibitoren Lenvatinib und Sorafenib und das Zytostatikum Mitomycin zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Therapie kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Frage kommen.
- zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
  - a. Durvalumab: Beschlüsse vom 5. Oktober 2023 und 6. Juni 2024
  - b. Tremelimumab: Beschluss vom 5. Oktober 2023
  - c. Atezolizumab: Beschluss vom 20. Mai 2021
  - d. Lenvatinib: Beschluss vom 22. März 2019Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:
  - e. Octreotid beim hepatozellulären Karzinom
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen 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 Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es sind keine schriftlichen Äußerungen eingegangen.

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.

Für die Anwendung als Erstlinientherapie wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommen.

Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab infrage kommen.

Gemäß den vorliegenden Leitlinien bestimmen hauptsächlich das Stadium der Erkrankung sowie die Funktionsfähigkeit der Leber die Behandlungsentscheidung für die Erstlinientherapie des hepatozellulären Karzinoms. Vor diesem Hintergrund wird es

als sachgerecht angesehen, die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie differenziert nach den folgenden Patientengruppen vorzunehmen:

a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie

Laut allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse kommt für Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom im Stadium BCLC B oder C und mit erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh Stadium A) eine systemische Therapie in Frage.

Für die Behandlung des fortgeschrittenen HCC stehen mehrere Substanzen zur Verfügung. Hierzu zählen für die Erstlinientherapie die Kombinationstherapien Atezolizumab + Bevacizumab und Durvalumab + Tremelimumab und Monotherapien mit Durvalumab sowie mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren Sorafenib oder Lenvatinib.

Gemäß den Leitlinien soll den entsprechenden Patientinnen und Patienten eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder mit Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab angeboten werden. Gemäß den Empfehlungen stellen beide Kombinationstherapien gleichermaßen empfohlene Therapieoptionen der ersten Wahl dar.

Die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) benennen in ihrer gemeinsamen schriftlichen Stellungnahme zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren die Kombinationstherapien Atezolizumab + Bevacizumab und Durvalumab + Tremelimumab als den aktuellen Therapiestandard.

Mit Beschluss vom 20. Mai 2021 wurde vom G-BA in der Nutzenbewertung für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib festgestellt.

Für die Kombinationstherapie Durvalumab und Tremelimumab wurde für die Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab über den Brückenkomparator Sorafenib kein Zusatznutzen festgestellt (Beschlüsse vom 5. Oktober 2023).

Laut den Leitlinien wird den Monotherapieoptionen mit Durvalumab, Lenvatinib oder Sorafenib lediglich bei Patientinnen und Patienten mit einer Kontraindikation gegenüber Atezolizumab + Bevacizumab oder Durvalumab + Tremelimumab als Alternative in der Erstlinientherapie ein Stellenwert beigemessen. Die Monotherapie mit Durvalumab, Lenvatinib oder Sorafenib kommt daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

In der Gesamtbetrachtung stellt gemäß allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse für Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab den aktuellen Therapiestandard dar und wird als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die

Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden.

b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie

Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wird eine antineoplastische systemische Therapie grundsätzlich nur für Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium A empfohlen. In den Leitlinien wird empfohlen, dass lediglich in Einzelfällen auch im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte) eine systemische Therapie mit Sorafenib, mit Lenvatinib oder mit einem Anti-PD-1-Antikörper angeboten werden kann. Hierbei handelt es sich lediglich um eine offene Empfehlung (Empfehlungsgrad 0). Sorafenib, Lenvatinib und Anti-PD-1-Antikörper kommen daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Somit wird eine Best-Supportive-Care für Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh Stadium B als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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 wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer keine direkt vergleichende Studie von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Des Weiteren wurde auch kein indirekter Vergleich vorgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer verweist im Dossier auf die zulassungsbegründende Studie CA209-9DW. Es handelt es sich um eine laufende, offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Sorafenib und Lenvatinib verglichen wird. Die Studie wird seit November 2019 in 210 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Australien durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom und einem Child-Pugh-Score 5–6 (entsprechend Child-Pugh A) sowie einem ECOG-PS 0–1 ohne vorangegangene systemische Therapie eingeschlossen.

Insgesamt wurden 335 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 333 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Sorafenib/Lenvatinib randomisiert zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung waren die Ätiologie, das Auftreten von makrovaskulärer Invasions und extrahepatischer Ausbreitung und die Alpha-Fetoprotein-Ausgangskonzentration.

Neben dem primären Endpunkt Gesamtüberleben wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Bewertung:

Die Daten der Studie CA209-9DW sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom und einem Child-Pugh A eingeschlossen (Patientengruppe a). Im Vergleichsarm wurden die Patientinnen und Patienten mit Sorafenib oder Lenvatinib behandelt. Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe a. Ferner wurden keine Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B (Patientengruppe b) in die Studie eingeschlossen. Somit ist für beide Patientengruppen kein Vergleich mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.

In der Gesamtschau liegen daher für Patientengruppe a keine geeigneten und für Patientengruppe b keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit 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.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms bei Erwachsenen indiziert.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie
- b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie

Der pharmazeutische Unternehmer legte keine direkt vergleichende Studie von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Des Weiteren wurde auch kein indirekter Vergleich vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer verweist im Dossier auf die zulassungsbegründende Studie CA209-9DW, in der bei Erwachsenen mit Child-Pugh A Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber einer Auswahl aus Sorafenib und Lenvatinib verglichen wird.

Patientengruppe a

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Atezolizumab + Bevacizumab oder Durvalumab + Tremelimumab bestimmt. Es liegen keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab vor. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientengruppe b

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt. Es liegen keine Daten für Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B vor. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie

und

b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie

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

Der pharmazeutische Unternehmer berechnet die Patientenzahlen anhand von Daten aus dem JADE-Register. Diese Berechnung führt zu einer geringeren Spanne der Patientenzahlen im Vergleich zu den Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Durvalumab zur Erstlinienbehandlung des hepatozellulären Karzinoms vom 6. Juni 2024. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, die Patientenzahlen unter Berücksichtigung des JADE-Registers zu berechnen, führt jedoch zu einem mit Unsicherheit behafteten Ergebnis. Zum einen schließt das JADE-Register keine Patientinnen und Patienten ein, die ausschließlich mit Best-Supportive-Care behandelt wurden, zum anderen ist die Zahl der im JADE-Register eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geringer als in den im Beschluss zu Durvalumab herangezogenen Quellen.

Daher werden diesem Beschluss die Daten aus dem Beschluss zu Durvalumab zur Erstlinienbehandlung des hepatozellulären Karzinoms vom 6. Juni 2024 zugrunde gelegt.

## **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: 27. November 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_de.pdf](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 hepatozellulärem Karzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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: 1. Oktober 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte 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.

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

### Behandlungsdauer:

#### a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab				
Erstes Behandlungsjahr				
Initiale Behandlung (Woche 1 – 12)				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Folgebehandlung (ab Woche 13)				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	20	1	20
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10	1	10

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zweites Behandlungsjahr				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26	1	26
	<i>oder</i>			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13	1	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab				
Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab				
Erstes Behandlungsjahr				
Durvalumab	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13	1	13
Tremelimumab	Einzeldosis an Tag 1 in Zyklus 1	1	1	1
Folgejahre				
Durvalumab	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13	1	13

b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab				
Erstes Behandlungsjahr				
Initiale Behandlung (Woche 1 – 12)				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Folgebehandlung (ab Woche 13)				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	20	1	20
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10	1	10
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweites Behandlungsjahr				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26	1	26
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13	1	13
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg)<sup>1</sup>.

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.

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie

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					
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab					

<sup>1</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Erstes Behandlungsjahr					
Initiale Behandlung (Woche 1 – 12)					
Nivolumab	1 mg/kg Körpergewicht	77,7 mg	2 x 40 mg	4	8 x 40 mg
Ipilimumab	3 mg/kg Körpergewicht	233,1 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	4	4 x 200 mg + 4 x 50 mg
Folgebehandlung (ab Woche 13)					
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					
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab					
Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	17,4	17,4 x 1 875 mg
Bevacizumab	15 mg/kg Körpergewicht	1 166 mg	3 x 400 mg	17,4	52,2 x 400 mg
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab					
Erstes Behandlungsjahr					
Durvalumab	1 500 mg	1 500 mg	3 x 500 mg	13	39 x 500 mg
Tremelimumab	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	1	1 x 300 mg
Folgejahre					
Durvalumab	1 500 mg	1 500 mg	3 x 500 mg	13,0	39 x 500 mg

b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie

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					
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab					
Erstes Behandlungsjahr					
Initiale Behandlung (Woche 1 – 12)					
Nivolumab	1 mg/kg Körpergewicht	77,7 mg	2 x 40 mg	4	8 x 40 mg
Ipilimumab	3 mg/kg Körpergewicht	233,1 mg	1x 200 mg + 1 x 50 mg	4	4 x 200 mg + 4 x 50 mg
Folgebehandlung (ab Woche 13)					
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
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
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					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

### Kosten:

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

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 40 mg	1 IFK	520,90 €	1,77 €	28,21 €	490,92 €
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 €
Ipilimumab 200 mg	1 IFK	13 783,97 €	1,77 €	783,91 €	12 998,29 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab 1 875 mg	1 ILO	4 129,23 €	1,77 €	232,53 €	3 894,93 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	671,80 €	1,77 €	36,57 €	633,46 €
Durvalumab 500 mg	1 IFK	2 105,19 €	1,77 €	116,94 €	1 986,48 €
Tremelimumab 300 mg	1 IFK	20 725,25 €	1,77 €	1 180,33 €	19 543,15 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat, ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2025

## Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

## Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des

maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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

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

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

## Kombinationstherapie

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

## Kombinationspartner

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

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

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

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

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

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

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

## Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des

Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

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

#### Ausnahme von der Benennung

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

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

#### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen 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:

##### a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; 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

b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; 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 28. Januar 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 12. Juni 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo 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 11. 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.

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 25. November 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Dezember 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2025	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
AG § 35a	5. November 2025 19. November 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. November 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Dezember 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 4. Dezember 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



**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: nicht resezierbares oder fortgeschrittenes Leberzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab)**

Vom 4. Dezember 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. 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 20. November 2025 (BAnz AT 17.12.2025 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 19. Dezember 2024 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Nivolumab**

Beschluss vom: 4. Dezember 2025  
In Kraft getreten am: 4. Dezember 2025  
BAnz AT 05.01.2026 B1

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. Februar 2025):**

OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms bei Erwachsenen indiziert.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. Dezember 2025):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab

*oder*

- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Best-Supportive-Care

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie

### 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	n. b.	Es liegen keine bewertbaren 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>		

- b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine 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>		

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-79), sofern nicht anders indiziert.

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

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

a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie

circa 1 440 – 4 150 Patientinnen und Patienten

b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie

circa 460 – 1 320 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: 27. November 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_de.pdf](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 hepatozellulärem Karzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab	
Erstes Behandlungsjahr	
Initiale Behandlung	
Nivolumab	3 927,36 €
Ipilimumab	65 159,08 €
Gesamt (Initiale Behandlung)	69 086,44 €
Folgebehandlung	
Nivolumab	58 132,00 €
Gesamt (Initiale Behandlung + Folgebehandlung)	127 218,44 €
Zweites Behandlungsjahr	
Nivolumab	75 571,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab	
Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre	
Atezolizumab	67 771,78 €
Bevacizumab	33 066,61 €
Gesamt (Atezolizumab + Bevacizumab)	100 838,39 €
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab	
Erstes Behandlungsjahr	
Durvalumab	77 472,72 €
Tremelimumab	19 543,15 €
Gesamt (Durvalumab + Tremelimumab)	97 015,87 €
Zweites Behandlungsjahr	
Durvalumab	77 472,72 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 1. 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 einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	14 – 24	1 400 € – 2 400 €
Ipilimumab		100 €	1	4	400 €
Zweites Behandlungsjahr					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13 – 26	1 300 € – 2 600 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab					
Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre					
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab					
Erstes Behandlungsjahr					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13	1 300 €
Tremelimumab		100 €	1	1	100 €
Zweites Behandlungsjahr					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13	1 300 €

b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab	
Erstes Behandlungsjahr	
Initiale Behandlung	
Nivolumab	3 927,36 €
Ipilimumab	65 159,08 €
Gesamt (Initiale Behandlung)	69 086,44 €
Folgebehandlung	
Nivolumab	58 132,00 €
Gesamt (Initiale Behandlung + Folgebehandlung)	127 218,44 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweites Behandlungsjahr	
Nivolumab	75 571,60 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Erstes Behandlungsjahr und Folgejahre	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. 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 einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	14 – 24	1 400 € – 2 400 €
Ipilimumab		100 €	1	4	400 €
Zweites Behandlungsjahr					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13 – 26	1 300 € – 2 600 €

## **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:

- a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie
  - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; 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 4. Dezember 2025 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. Dezember 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 05.01.2026 B1

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0&year=2026&edition=BAnz+AT+05.01.2026>

## **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](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **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 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht resezierbares oder fortgeschrittenes Leberzellk



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht resezierbares oder fortgeschrittenes Leberzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nivolumab
- **Handelsname:** Opdivo
- **Therapeutisches Gebiet:** Leberzellkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
- **Vorgangsnummer:** 2025-06-15-D-1219

#### 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: 01.04.2025)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

#### Modul 1

(PDF 596,21 kB)

#### Modul 2

(PDF 920,51 kB)

#### Modul 3

(PDF 1,83 MB)

#### Modul 4

(PDF 4,26 MB)

#### Anhang zu Modul 4

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1197/>

15.09.2025 - Seite 1 von 4

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,16 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nivolumab (Opdivo)

Opdivo ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms bei Erwachsenen indiziert.

Patientenpopulationen der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

#### a) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder
- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab

#### b) Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:

Best Supportive Care

Stand der Information: Januar 2025

*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 494,26 kB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 239,29 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 Ärztesellschaften 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](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nivolumab - 2025-06-15-D-1219*). 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](mailto: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 10:00 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	06.10.2025
Eisai GmbH	30.09.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	01.10.2025
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	06.10.2025
AstraZeneca GmbH	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						
Fr. Streicher	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Pichl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Land	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Löffler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Eisai GmbH						
Hr. Dr. Engelbrecht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Mehlig	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Hohenberger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Cvejic	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Hr. PD Dr. Fetscher	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Spehn	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AstraZeneca GmbH						
Hr. Mischer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Wißbrock	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
AIO, DGHO, DGVS						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hr. Prof. Dr. Bitzer	Nein	Ja	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	06.10.2025
Stellungnahme zu	Nivolumab/OPDIVO® in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms bei Erwachsenen Vorgangsnummer: 2025-06-15-D-1219 IQWiG-Bericht Nr. 2086 Version 1.0 vom 11.09.2025
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; 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><b>Hintergrund</b></p> <p>Die Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; 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 (AWG) von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms (Hepatocellular Carcinoma, HCC) bei Erwachsenen.</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme geht BMS zunächst auf den Stellenwert von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ein. Im zweiten Teil des Dokuments nimmt BMS zu spezifischen Aspekten der Dossierbewertung Stellung, die sich auf die Patientenzahlen beziehen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

**Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab stellt eine wichtige Erweiterung der Therapielandschaft beim nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC dar**

***Das Therapieziel beim HCC***

Leberkrebs (ICD-10 C22) tritt in Deutschland mit jährlich 9.770 Neuerkrankungen im Vergleich zu anderen Tumorentitäten relativ selten auf, zählt aber aufgrund der Aggressivität zu den häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland. Den höchsten Anteil an den Leberkrebskrankungen in Deutschland hat das HCC mit 59 % [1]. Da das HCC in frühen Stadien häufig symptomlos ist und selbst eine fortgeschrittene Erkrankung oftmals nur durch unspezifische Symptome geprägt ist, wird die Diagnose in vielen Fällen erst spät gestellt. Zu diesem Zeitpunkt ist die Prognose sehr schlecht; das relative 5-Jahres-Überleben beträgt bei Frauen lediglich 23 % und bei Männern 20 % [1]. Im Gegensatz zu den frühen Stadien (BCLC-Stadium 0 und A) stehen für das nicht resezierbare oder fortgeschrittene HCC (BCLC-Stadium B und C) keine kurativen Therapieansätze zur Verfügung. Demzufolge befinden sich die Patient:innen im vorliegenden AWG in einer palliativen Therapiesituation.

Nicht nur das Fehlen kurativer Therapieoptionen, sondern auch die hohe Symptomlast führen zu einer erheblichen Beeinträchtigung des körperlichen Wohlbefindens und der Lebensqualität der Patient:innen und schränken diese in ihrem Alltag stark ein. Zu den Leitsymptomen zählen eine stark ausgeprägte Müdigkeit und Fatigue [2-4]. Hinzu kommen weitere unspezifische Symptome wie bspw. ungewollter Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und Abdominalschmerz. Schreitet die Erkrankung weiter voran, treten zusätzliche Symptome wie bspw. eine hepatische Dekompensation, Aszites und Ösophagusvarizenblutungen auf [5, 6]. Dementsprechend besteht das primäre Therapieziel beim nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC darin, eine langfristige Tumorkontrolle zu erreichen, die Symptome zu lindern, die

Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Lebensqualität aufrechtzuerhalten und die Überlebenszeit zu verlängern.

***Trotz bestehender Therapieoptionen ist der therapeutische Bedarf hoch***

Die medikamentösen Behandlungsoptionen waren beim nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC lange Zeit sehr begrenzt. Bis zur Zulassung des Tyrosinkinaseinhibitors (TKI) Lenvatinib im Jahr 2018 war der TKI Sorafenib über viele Jahre hinweg die einzige medikamentöse Behandlungsoption. Erst mit der Zulassung der immunonkologischen Therapien Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab, dem aktuellen Therapiestandard, konnte das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) im Vergleich zu dem TKI Sorafenib in einem statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ausmaß verlängert und bedeutende Fortschritte in der Behandlung des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC erzielt werden.

Trotz dieser Fortschritte ist die Prognose weiterhin schlecht. So wird bei einem großen Anteil (70-80 %) der Patient:innen weiterhin kein Tumoransprechen erreicht [7, 8]. Hinzu kommt, dass die Patient:innen im vorliegenden AWG zusätzlich zu einem HCC häufig an einer bereits fortgeschrittenen Leberzirrhose leiden. Dementsprechend sind die Patient:innen multimorbide und chronisch krank, wodurch die Therapieauswahl weiter eingeschränkt wird. So können bspw. Ösophagusvarizen, ein häufiges Symptom dieser Patientengruppe, die Anwendung bestimmter Kombinationstherapien einschränken, da sie mit einem erhöhten Risiko für Blutungskomplikationen einhergehen. Auch das Auftreten von arterieller Hypertonie unter bestimmten Therapien kann die Behandlung erschweren und ist für die Therapieentscheidung von Bedeutung.

Aufgrund dieser Limitationen ist der therapeutische Bedarf immer noch hoch und eine Erweiterung der Therapielandschaft um wirksame, lebensverlängernde Therapieoptionen erforderlich, um eine auf die

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>individuellen Patientencharakteristika abgestimmte Versorgung zu ermöglichen.</p> <p><b><i>Mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wird die Therapielandschaft um eine wirksame und lebensverlängernde Therapieoption erweitert</i></b></p> <p>Die Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beruht auf der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, internationalen Phase-III-Studie CA209-9DW. In der Studie wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zur Auswahl aus den TKI Sorafenib und Lenvatinib beim nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC in der Erstlinienbehandlung untersucht [9]. Auch wenn mit der Studie CA209-9DW kein direkter Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, liefert die Studie wichtige Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und stellt die bestverfügbare Evidenz im AWG dar.</p> <p>Die Studie CA209-9DW belegt den medizinischen Nutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC. Im Vergleich zu den Ergebnissen aus den pivotalen Studien der bisher zugelassenen Kombinationstherapien wird unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab die bislang höchste Ansprechrate (36,1%) erreicht. Auch die Dauer des Ansprechens ist unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib deutlich länger (30,36 vs. 12,91 Monate). Dies ist von großer Relevanz, da ein gutes Tumoransprechen ein sog. Downstaging ermöglichen kann, wodurch sich für individuelle Patient:innen die Chance auf eine potenziell kurative Therapie eröffnen kann.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Darüber hinaus wird das OS unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib in einem statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ausmaß um mehr als 3 Monate (Nivolumab + Ipilimumab vs. Sorafenib/Lenvatinib: 23,66 Monate vs. 20,63 Monate) verlängert. Dies ist insbesondere erwähnenswert vor dem Hintergrund, dass es sich um das längste OS handelt, das bisher unter den TKI beobachtet werden konnte.</p> <p>Unter Nivolumab und Ipilimumab wird im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib nicht nur eine bessere Krankheitskontrolle erreicht und das OS verlängert, sondern gleichzeitig der Gesundheitszustand und die Lebensqualität in einem klinisch relevanten Ausmaß länger aufrechterhalten. Während die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Hepatobiliary (Hep)-Gesamtscores zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab noch nicht erreicht war, betrug diese im TKI-Kontrollarm 9 Monate. Auch anhand der krankheitsspezifischen Skala FACT- Hepatobiliary Cancer Subscale (HCS) zeigt sich der klinisch relevante Vorteil der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung: 13,37 Monate) im Vergleich zu den TKI Sorafenib/Lenvatinib (Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung: 5,55 Monate).</p> <p>Demnach kann die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab die verbleibende Lebenszeit der Patient:innen deutlich verbessern, sodass diese weniger eingeschränkt und einer geringeren physischen sowie psychischen Belastung gegenüber der Behandlung mit Sorafenib/Lenvatinib im Alltag ausgesetzt sind.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC leiden häufig zusätzlich an einer fortgeschrittenen Leberzirrhose, was eine Beeinträchtigung der Leberfunktion bedingt. Dadurch verschlechtert sich die Prognose weiter und die Therapieauswahl wird eingeschränkt. Oberstes Behandlungsziel ist es daher, eine möglichst langanhaltende Tumorkontrolle zu erreichen und die vorhandene Leberfunktion zu erhalten bzw. zu verbessern. Subgruppenanalysen der Studie CA209-9DW belegen die gute Wirksamkeit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab unabhängig vom Ausmaß der Beeinträchtigung der Leberfunktion [10]. Bei Patient:innen mit einer beeinträchtigten Leberfunktion (Albumin-Bilirubin-Score 2-3) zeigt sich unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Sorafenib/Lenvatinib konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des OS und der Dauer des Ansprechens sowie eine signifikant höhere Ansprechrate. Auch das Nebenwirkungsprofil ist mit dem der Gesamtpopulation vergleichbar.</p> <p>Bislang liegen keine randomisierten Studien vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit der verfügbaren immunmodulierenden Kombinationstherapien direkt miteinander vergleichen. Sogenannte Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) ermöglichen dennoch einen indirekten Vergleich auf Basis der verfügbaren Studiendaten. Die aktuelle MAIC-Analyse von Kudo et al. berücksichtigt Unterschiede in den Patientencharakteristika und zeigt, dass Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu anderen immunmodulierenden Erstlinientherapien (Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab sowie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab) Hinweise auf eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des OS bei</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patient:innen mit rezidiviertem oder fortgeschrittenem HCC liefert [11]. Diese Ergebnisse sollten jedoch im Kontext der methodischen Limitationen indirekter Vergleiche interpretiert werden.</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab das primäre Therapieziel beim nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC erreicht werden kann. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist hochwirksam und einer Behandlung mit den TKI Sorafenib/Lenvatinib überlegen. Aufgrund dieser patientenrelevanten Vorteile stellt Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab eine wichtige Erweiterung der bisherigen Therapielandschaft dar.</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)
II.1.3.2 S.II.15 und II.17	<p><b>Anmerkung</b></p> <p>Das IQWiG kommentiert die Herleitung der Zielpopulation in Modul 3 ZB wie folgt:</p> <p>„Die Angaben aus dem JADE-Register liegen (mit Ausnahme vom BCLC-Stadium C, siehe Kommentar zu Schritt 3c) jeweils innerhalb der angesetzten Anteilsspannen aus den früheren Verfahren. Da es sich bei dem JADE-Register um ein relativ junges Register handelt (Start im August 2020) und die Anzahl der zum Diagnosezeitpunkt eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit HCC in der vorliegenden Auswertung noch geringer ausfällt als in den bislang herangezogenen Quellen ist fraglich, ob die ermittelten Punktschätzer gegenüber den Spannen aus den vorherigen Verfahren zu bevorzugen sind. Im Vergleich zu den bislang herangezogenen monozentrischen Untersuchungen bietet das JADE-Register den Vorteil, dass in zahlreichen deutschen Zentren (n = 108 in der vorliegenden Auswertung) Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden“ [12].</p> <p>Hinsichtlich der Einordnung der Patientenzahlen im Vergleich zu den bisherigen Verfahren äußert sich das IQWiG wie folgt:</p> <p>„Vor dem Hintergrund, dass die vom pU berechneten Anzahlen vollständig innerhalb der Spannen aus dem früheren Beschluss</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen zu „2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ S. 9:</p> <p>a. <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></p> <p>und</p> <p>b. <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer berechnet die Patientenzahlen anhand von Daten aus dem JADE-Register. Diese Berechnung führt zu einer geringeren Spanne der Patientenzahlen im Vergleich zu den Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Durvalumab zur Erstlinienbehandlung des hepatozellulären Karzinoms vom 6. Juni</p>

<p>liegen – und diesem somit nicht widersprechen – können die Anzahlen aus dem Beschluss zu Durvalumab [23] erneut als GKV-Zielpopulation herangezogen werden“ [12].</p> <p><b>Erläuterung BMS</b></p> <p><b><i>Die bisher verfügbare Evidenz zur Inzidenz im Anwendungsgebiet ist stark limitiert und bildet die aktuelle Versorgungsrealität nicht ab</i></b></p> <p>Im Gegensatz zu anderen Tumorerkrankungen wie bspw. Brustkrebs oder das Multiple Myelom, für die bundesweite und damit flächendeckende Krebsregister vorliegen, existieren für das nicht resezierbare oder fortgeschrittene HCC in Deutschland bisher keine spezifischen, bundesweiten epidemiologischen Daten zur Inzidenz oder Prävalenz. Mangels belastbarer nationaler Registerdaten wurden in den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren für diese Indikation zur Herleitung der Größe der Zielpopulation überwiegend monozentrische Studien aus Deutschland mit meist retrospektiver Datenerhebung sowie internationale Publikationen herangezogen [13, 14]. Die zugrunde gelegten Publikationen beziehen sich auf einen Beobachtungszeitraum, der lediglich bis zum Jahr 2015 reicht. Zu diesem Zeitpunkt war Sorafenib die einzige zugelassene Therapieoption und galt als Therapiestandard [15].</p> <p>Seit 2015 haben sich die Methoden zur Früherkennung des HCC deutlich weiterentwickelt. Die zunehmende Verfügbarkeit der erweiterten Biomarker-Testung im Rahmen von modernen Algorithmen auf automatisierten Laborstraßen (z. B. GAAD- oder GALAD-Algorithmus) erhöht heutzutage die Sensitivität der Früherkennung [16, 17]. Auch die Bildgebung wurde durch die Anwendung standardisierter Systeme wie das Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) weiterentwickelt, sodass sich die diagnostische Aussagekraft und die Vergleichbarkeit der Befunde verbessert haben [18]. Diese Fortschritte tragen dazu bei, dass das HCC in einem früheren Stadium diagnostiziert werden kann,</p>	<p>2024. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, die Patientenzahlen unter Berücksichtigung des JADE-Registers zu berechnen, führt jedoch zu einem mit Unsicherheit behafteten Ergebnis. Zum einen schließt das JADE-Register keine Patientinnen und Patienten ein, die ausschließlich mit Best-Supportive-Care behandelt wurden, zum anderen ist die Zahl der im JADE-Register eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geringer als in den im Beschluss zu Durvalumab herangezogenen Quellen.</p> <p>Daher werden diesem Beschluss die Daten aus dem Beschluss zu Durvalumab zur Erstlinienbehandlung des hepatozellulären Karzinoms vom 6. Juni 2024 zugrunde gelegt.</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>wodurch sich die Chance auf eine potenziell kurative Therapie erhöht.</p> <p>Nicht nur die Früherkennungsmethoden, sondern auch die Therapielandschaft hat sich seit 2015 insbesondere durch die Zulassung der immunonkologischen Therapien Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab im Jahr 2020 und Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab im Jahr 2023, die seitdem als Therapiestandard gelten, deutlich weiterentwickelt [16].</p> <p>Dementsprechend bilden die in den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren herangezogenen Publikationen die aktuelle Versorgungsrealität nicht ab und eine Neubewertung der Zielpopulation unter Berücksichtigung dieser Entwicklungen ist zwingend erforderlich.</p>	

***Das JADE-Register stellt die bestverfügbare Evidenz dar und bildet die aktuelle Versorgungssituation in Deutschland adäquat ab***

Mit dem JADE-Register stehen erstmalig prospektive Daten einer multizentrischen Studie aus dem deutschen Versorgungskontext zur Verfügung, die die aktuelle Versorgungsrealität und die Diagnostik spezifisch in Deutschland berücksichtigt. Das JADE-Register schließt eine Vielzahl an deutschen Versorgungszentren (zum aktuellen Datenschnitt: 108 Zentren) ein und stellt eine repräsentative Kohorte für die Herleitung der Größe der Zielpopulation in Deutschland dar. Das Register deckt sowohl den stationären als auch den ambulanten Sektor ab und berücksichtigt alle Krankheitsstadien sowie Behandlungsoptionen. Die Therapieentscheidungen erfolgen patientenindividuell durch den/die Arzt/Ärztin in Übereinstimmung mit den aktuell gültigen nationalen Leitlinien.

Auch das IQWiG hebt die Vorteile des JADE-Registers im Vergleich zu den bisher herangezogenen Publikationen in seinem Bericht hervor: „Im Vergleich zu den bislang herangezogenen monozentrischen Untersuchungen bietet das JADE-Register den Vorteil, dass in zahlreichen deutschen Zentren [...] Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden“ [12].

Dennoch ist auch die in Modul 3 ZB dargestellte Herleitung mit gewissen Unsicherheiten behaftet. So liegen bspw. aus dem JADE-Register keine Informationen zum Anteil der Patient:innen im BCLC-Stadium 0 oder A vor, die nach einer kurativen Erstbehandlung ein Rezidiv entwickeln und für eine Systemtherapie infrage kommen (siehe Modul 3 ZB, Schritt 4h zur Herleitung der Zielpopulation). Mangels belastbarer nationaler Registerdaten muss hier weiterhin auf internationale Publikationen zurückgegriffen werden. Wie vom IQWiG angemerkt, liegen im JADE-Register zudem nicht von allen Patient:innen Angaben zum Child-Pugh-Stadium vor. Dies ist darin begründet, dass u. a. das Serumalbumin in Deutschland nicht routinemäßig bestimmt wird, da bildgebende Verfahren sowie die

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>Messung von Routinelaborwerten wie z. B. Bilirubin und Transaminasen in den meisten Fällen ausreichend für die Therapieentscheidung sind.</p> <p>Trotz der aufgeführten Limitationen stellt das JADE-Register eine im Vergleich zu den bisher herangezogenen Quellen deutlich aktuellere und validere Datenbasis dar und ermöglicht eine realistischere Abschätzung der Größe der Zielpopulation im vorliegenden AWG.</p> <p>Auch das IQWiG stuft die in Modul 3 ZB hergeleitete Größe der Zielpopulation als plausibel ein: „Die vom pU berechneten Anzahlen der Patient:innen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 und 2 liegen [...] insgesamt in einer plausiblen Größenordnung“ [12].</p> <p><b>Fazit</b></p>	

Die in den vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zugrunde gelegten Publikationen berücksichtigen weder die Fortschritte in der Diagnostik und Prävention noch die aktuellen Therapieempfehlungen und lassen nur eingeschränkt Annahmen zur Größe der Zielpopulation von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zu. Eine Neubewertung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität ist daher zwingend erforderlich. Gemäß den Anforderungen in der Modulvorlage des G-BA sollen für die Herleitung der Größe der Zielpopulation bevorzugt Quellen herangezogen werden, die Aussagen über die epidemiologische Situation in Deutschland erlauben. Mit dem JADE-Register liegen nun erstmals prospektiv erhobene Daten aus Deutschland vor, die die klinische Behandlungspraxis adäquat abbilden. Anhand dieser bestverfügbaren Evidenz ergibt sich eine Anzahl von ca. 2.086-2.231 Patient:innen im Child-Pugh-Stadium A oder ohne Leberzirrhose und ca. 630-674 Patient:innen im Child-Pugh-Stadium B, die für eine Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab infrage kommen.

#### **Vorgeschlagene Änderung**

Um die aktuelle Versorgungsrealität adäquat zu berücksichtigen, schlägt BMS vor, zur Herleitung der Patientenzahlen das JADE-Register heranzuziehen und die Patientenzahlen entsprechend anzupassen:

Teilpopulation a) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung

**ca. 2.086-2.231 Patient:innen**

Teilpopulation b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC mit Child-Pugh B in der Erstlinienbehandlung

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)
	<b>ca. 630-674 Patient:innen.</b>	

## Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut (RKI) (2023): Krebs in Deutschland 2019/2020. [Zugriff: 26.04.2024]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_2023.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile).
2. Leith A, Kiiskinen U, Girvan AC, Jen MH, Khela K, Rider A, et al. (2022): Physician- and patient-reported symptom concordance and association with quality of life in hepatocellular carcinoma. *Future Oncol*; 18(33):3727–40.
3. Pathomjaruwat T, Matchim Y, Armer JM (2024): Symptoms and symptom clusters in patients with hepatocellular carcinoma and commonly used instruments: An integrated review. *Int J Nurs Sci*; 11(1):66–75.
4. Sun VC, Sarna L (2008): Symptom management in hepatocellular carcinoma. *Clin J Oncol Nurs*; 12(5):759–66.
5. Bialecki ES, Di Bisceglie AM (2005): Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*; 7(1):26–34.
6. Norman EML, Weil J, Philip J (2022): Hepatocellular carcinoma and its impact on quality of life: A review of the qualitative literature. *Eur J Cancer Care (Engl)*; 31(6):e13672.
7. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. (2022): Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *NEJM evidence*; 1(8):EVIDoa2100070.
8. Roche Pharma AG (2020): Atezolizumab (Tecentriq®) Modul 4A - Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben. [Zugriff: 06.05.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4270/2020-11-19\\_Modul4A\\_Atezolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4270/2020-11-19_Modul4A_Atezolizumab.pdf).
9. Yau T, Galle PR, Decaens T, Sangro B, Qin S, da Fonseca LG, et al. (2025): Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*; 405:1851–64.
10. Sangro B, Kudo M, Decaens T, Pinter M, Yau T, Qin S, et al. (2025): GS-005 Outcomes by liver function in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab vs lenvatinib or sorafenib in the CheckMate 9DWtrial. *Journal of Hepatology*; 82 (S1):S1–S69.
11. Kudo M, Galle P, Lee A (2025): Matching-adjusted indirect comparisons (MAICs) of nivolumab + ipilimumab (N + I) vs durvalumab + tremelimumab (D + T) and atezolizumab + bevacizumab (A + B) for first-line (1L) unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). . Presented at: 2025 ESMO Gastrointestinal Cancers Congress; Barcelona, Spain; July 2-5, 2025 Abstract 151P
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Nivolumab (hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Ipilimumab) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 06.10.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8853/2025-09-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Nivolumab\\_D-1219.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8853/2025-09-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-1219.pdf).

13. AstraZeneca GmbH (2023): Durvalumab (IMFINZI®) Modul 3 A - Durvalumab Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC). [Zugriff: 24.03.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7268/2023\\_12\\_13\\_Modul3A\\_Durvalumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7268/2023_12_13_Modul3A_Durvalumab.pdf).
14. Roche Pharma AG (2020): Atezolizumab (Tecentriq®) Modul 3A - Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben. [Zugriff: 09.04.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4209/2020-11-19\\_Modul3A\\_Atezolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4209/2020-11-19_Modul3A_Atezolizumab.pdf).
15. Bayer AG (2006): Nexavar 200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 04/2025 [Zugriff: 30.04.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) DK, AWMF), (2024): S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. [Zugriff: 13.09.2024]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version\\_5/LL\\_Hepatozellul%C3%A4res\\_Karzinom\\_und\\_bili%C3%A4re\\_Karzinome\\_Langversion\\_5.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_5/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_5.0.pdf).
17. Norman JS, Mehta N (2025): The Role of AFP-L3 and DCP Biomarkers in the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma. Current Hepatology Reports; 24(1):16.
18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2025): Hepatozelluläres Karzinom (HCC). [Zugriff: 19.09.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hepatozellulaeres-karzinom-hcc/@@guideline/html/index.html>.

## 5.2 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	<< 30. September 2025>>
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo® Vorgangsnummer: 2025-06-15-D-1219
Stellungnahme von	Eisai GmbH Edmund-Rumpler-Straße 3 60549 Frankfurt am Main

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung:</u></p> <p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK)-Inhibitor Lenvima® (Wirkstoff Lenvatinib), welcher zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms zugelassen ist.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Lenvima® umfasst u.a.:</p> <p>„Lenvima® als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.“ (Eisai 2025)</p> <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Opdivo® (Wirkstoff Nivolumab) im Anwendungsgebiet des hepatozellulären Karzinoms betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.</p> <p><u>Fragestellung der Nutzenbewertung:</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Nivolumab legt der G-BA unter anderem die folgende Fragestellung 2 fest: „erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms mit Child-Pugh B.“ (IQWiG 2025)</p> <p>Für diese Fragestellung wird als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Best supportive Care (BSC) seitens des G-BA definiert. Als BSC wird dabei die Therapie verstanden, „die eine bestmögliche, patientenindividuell</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie“ S. 3 ff.:</i></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab</li> </ul> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab</li> </ul> <p>b) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Best-Supportive-Care</li> </ul>

Stellungnehmer: Eisai

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“(IQWiG 2025)</p> <p>Die aktuelle Version der S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome von Juni 2025 sieht für Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte) bei einer Eignung für eine systemische Therapie BSC nicht als alleinige Behandlungsoption vor, sondern lässt ebenfalls die Möglichkeit offen, Patienten mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisierung, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und einem ECOG-Status von 0 - 1, eine Systemtherapie mit Sorafenib oder Lenvatinib oder eine Immuntherapie mit einem anti-PD-1-Antikörper anzubieten. (AWMF DKG und DKH 2025)</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Eisai bittet den G-BA die obigen Ausführungen für seine Beschlussfassung zur Kenntnis zu nehmen.</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li><li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li><li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li><li>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</li></ol>

Stellungnehmer: Eisai

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,</li><li>2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder</li><li>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.</li></ol> <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p>

	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Neben Nivolumab und Ipilimumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Durvalumab und Tremelimumab, die Proteinkinase-Inhibitoren Lenvatinib und Sorafenib und das Zytostatikum Mitomycin zugelassen.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Therapie kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Frage kommen.</p> <p>zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Durvalumab: Beschlüsse vom 5. Oktober 2023 und 6. Juni 2024</li> <li>– Tremelimumab: Beschluss vom 5. Oktober 2023</li> <li>– Atezolizumab: Beschluss vom 20. Mai 2021</li> <li>– Lenvatinib: Beschluss vom 22. März 2019</li> </ul> <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Octreotid beim hepatozellulären Karzinom</li> </ul> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der</p>
--	--

Stellungnehmer: Eisai

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es sind keine schriftlichen Äußerungen eingegangen.</p> <p>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.</p> <p>Für die Anwendung als Erstlinientherapie wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommen.</p> <p>Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab infrage kommen.</p> <p>Gemäß den vorliegenden Leitlinien bestimmen hauptsächlich das Stadium der Erkrankung sowie die Funktionsfähigkeit der Leber die Behandlungsentscheidung für die Erstlinientherapie des hepatozellulären Karzinoms. Vor diesem Hintergrund wird es als</p>

Stellungnehmer: Eisai

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sachgerecht angesehen, die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie differenziert nach den folgenden Patientengruppen vorzunehmen:</p> <p>a. <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></p> <p>Laut allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse kommt für Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom im Stadium BCLC B oder C und mit erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh Stadium A) eine systemische Therapie in Frage.</p> <p>Für die Behandlung des fortgeschrittenen HCC stehen mehrere Substanzen zur Verfügung. Hierzu zählen für die Erstlinientherapie die Kombinationstherapien Atezolizumab + Bevacizumab und Durvalumab + Tremelimumab und Monotherapien mit Durvalumab sowie mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren Sorafenib oder Lenvatinib.</p> <p>Gemäß den Leitlinien soll den entsprechenden Patientinnen und Patienten eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder mit Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab angeboten werden. Gemäß den Empfehlungen stellen beide Kombinationstherapien gleichermaßen empfohlene Therapieoptionen der ersten Wahl dar.</p> <p>Die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), die Deutsche Gesellschaft für</p>

Stellungnehmer: Eisai

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) benennen in ihrer gemeinsamen schriftlichen Stellungnahme zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren die Kombinationstherapien Atezolizumab + Bevacizumab und Durvalumab + Tremelimumab als den aktuellen Therapiestandard.</p> <p>Mit Beschluss vom 20. Mai 2021 wurde vom G-BA in der Nutzenbewertung für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib festgestellt.</p> <p>Für die Kombinationstherapie Durvalumab und Tremelimumab wurde für die Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab über den Brückenkomparator Sorafenib kein Zusatznutzen festgestellt (Beschlüsse vom 5. Oktober 2023).</p> <p>Laut den Leitlinien wird den Monotherapieoptionen mit Durvalumab, Lenvatinib oder Sorafenib lediglich bei Patientinnen und Patienten mit einer Kontraindikation gegenüber Atezolizumab + Bevacizumab oder Durvalumab + Tremelimumab als Alternative in der Erstlinientherapie ein Stellenwert beigemessen. Die Monotherapie mit Durvalumab, Lenvatinib oder Sorafenib kommt daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p>

Stellungnehmer: Eisai

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtbetrachtung stellt gemäß allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse für Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab den aktuellen Therapiestandard dar und wird als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden.</p> <p>b. <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p> <p>Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wird eine antineoplastische systemische Therapie grundsätzlich nur für Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium A empfohlen. In den Leitlinien wird empfohlen, dass lediglich in Einzelfällen auch im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte) eine systemische Therapie mit Sorafenib, mit Lenvatinib oder mit einem Anti-PD-1-Antikörper angeboten werden kann. Hierbei handelt es sich lediglich um eine offene Empfehlung (Empfehlungsgrad 0). Sorafenib, Lenvatinib und Anti-PD-1-</p>

Stellungnehmer: Eisai

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Antikörper kommen daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Somit wird eine Best-Supportive-Care für Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh Stadium B als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>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.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai

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)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

- 1.1** AWMF DKG und DKH (2025). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 5.0, 2025, AWMF-Registernummer: 032-053OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>. Abgerufen am 29.09.2025.
- 2.1** Eisai (2025). Eisai GmbH. Fachinformation LENVIMA® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Stand April 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. Abgerufen am 29.09.2025.
- 3.1** IQWiG (2025). Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Ipilimumab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1.0. 11.09.2025. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8853/2025-09-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Nivolumab\\_D-1219.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8853/2025-09-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-1219.pdf). Abgerufen am 29.09.2025.

### 5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	01.10.2025
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Verwendung von Daten aus dem JADE Register</b></p> <p>Der pU berücksichtigt für die Herleitung der Zielpopulation die Daten aus dem deutschen JADE Register.</p> <p>MSD befürwortet die Verwendung der Daten aus dem JADE Register zur Ableitung von Anteilswerten für die Patientenzahlen, da diese aus Sicht von MSD eine besonders hohe Evidenz für die Behandlungsrealität von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in Deutschland darstellen und diese zudem besser geeignet sind als ältere, monozentrische Studien. Darüber hinaus sind in dem Register 108 Studienzentren in Deutschland eingeschlossen, womit die Daten damit bestmöglich die deutsche Versorgungsrealität abbilden und daher als besonders repräsentativ angesehen werden können.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ S. 9:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></li></ul> <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"><li>b. <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></li></ul> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer berechnet die Patientenzahlen anhand von Daten aus dem JADE-Register. Diese Berechnung führt zu einer geringeren Spanne der Patientenzahlen im Vergleich zu den Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Durvalumab zur Erstlinienbehandlung des hepatozellulären Karzinoms vom 6. Juni 2024. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, die Patientenzahlen unter Berücksichtigung des JADE-Registers zu berechnen, führt jedoch zu einem mit Unsicherheit behafteten Ergebnis. Zum einen schließt das JADE-Register keine Patientinnen und Patienten ein, die ausschließlich mit Best-Supportive-Care behandelt</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wurden, zum anderen ist die Zahl der im JADE-Register eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geringer als in den im Beschluss zu Durvalumab herangezogenen Quellen.  Daher werden diesem Beschluss die Daten aus dem Beschluss zu Durvalumab zur Erstlinienbehandlung des hepatozellulären Karzinoms vom 6. Juni 2024 zugrunde gelegt.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

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)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

#### 5.4 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	06. Oktober 2025
Stellungnahme zu	Nivolumab (hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Ipilimumab), Nr. 2086, A25-79, Version 1.0, Stand: 11.09.2025
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Nivolumab ist ein humaner Immunglobulin-G4 (IgG4) monoklonaler Antikörper (HuMAb), der an den „Programmed Death“-1(PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zell-Immunantwortreaktionen beteiligt ist. Die Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen aus dem Mikromilieu des Tumors exprimiert werden können, führt zur Hemmung der T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Nivolumab potenziert die T-Zellreaktionen, einschließlich der Tumorabwehrreaktion, durch Blockade der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden. In genidentischen Mausmodellen führte eine Blockade der PD-1-Aktivität zu einer Verringerung des Tumorwachstums.</p> <p>Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms (HCC) bei Erwachsenen indiziert (1).</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p><b><u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab</p> <table border="1" data-bbox="331 659 1205 963"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 659 450 724">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 659 734 724">Indikation<sup>a</sup></th> <th data-bbox="734 659 1205 724">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="331 724 1205 790">Erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 790 450 927">1</td> <td data-bbox="450 790 734 927">mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose</td> <td data-bbox="734 790 1205 927"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder</li> <li>• Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 927 450 963">2</td> <td data-bbox="450 927 734 963">mit Child-Pugh B</td> <td data-bbox="734 927 1205 963">Best supportive Care<sup>c</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 963 1205 1114">a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, als auch eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommen. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab infrage kommen.</p> <p data-bbox="331 1114 1205 1145">b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p data-bbox="331 1145 1205 1219">c. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p data-bbox="331 1219 1205 1273">BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; TACE: transarterielle Chemoembolisation; TAE: transarterielle Embolisation</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT zu.</p>	Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms			1	mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder</li> <li>• Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab</li> </ul>	2	mit Child-Pugh B	Best supportive Care <sup>c</sup>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie“ S. 3 ff.:</i></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab</li> </ul> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab</li> </ul> <p>b) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Best-Supportive-Care</li> </ul>
Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>												
Erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms														
1	mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder</li> <li>• Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab</li> </ul>												
2	mit Child-Pugh B	Best supportive Care <sup>c</sup>												

		<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li> <li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li> <li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li> <li>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</li> </ol> <p>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</p>
--	--	---

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,</li> <li>2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder</li> <li>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.</li> </ol> <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p>

		<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Neben Nivolumab und Ipilimumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Durvalumab und Tremelimumab, die Proteinkinase-Inhibitoren Lenvatinib und Sorafenib und das Zytostatikum Mitomycin zugelassen.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Therapie kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Frage kommen.</p> <p>zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Durvalumab: Beschlüsse vom 5. Oktober 2023 und 6. Juni 2024</li> <li>– Tremelimumab: Beschluss vom 5. Oktober 2023</li> <li>– Atezolizumab: Beschluss vom 20. Mai 2021</li> <li>– Lenvatinib: Beschluss vom 22. März 2019</li> </ul> <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Octreotid beim hepatozellulären Karzinom</li> </ul>
--	--	---

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen 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.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es sind keine schriftlichen Äußerungen eingegangen.</p> <p>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.</p> <p>Für die Anwendung als Erstlinientherapie wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommen.</p> <p>Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab infrage kommen.</p> <p>Gemäß den vorliegenden Leitlinien bestimmen hauptsächlich das Stadium der Erkrankung sowie die Funktionsfähigkeit der Leber die Behandlungsentscheidung für die Erstlinientherapie des hepatozellulären Karzinoms. Vor diesem Hintergrund wird es als sachgerecht angesehen, die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie differenziert nach den folgenden Patientengruppen vorzunehmen:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></p> <p>Laut allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse kommt für Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom im Stadium BCLC B oder C und mit erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh Stadium A) eine systemische Therapie in Frage.</p> <p>Für die Behandlung des fortgeschrittenen HCC stehen mehrere Substanzen zur Verfügung. Hierzu zählen für die Erstlinientherapie die Kombinationstherapien Atezolizumab + Bevacizumab und Durvalumab + Tremelimumab und Monotherapien mit Durvalumab sowie mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren Sorafenib oder Lenvatinib.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Gemäß den Leitlinien soll den entsprechenden Patientinnen und Patienten eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder mit Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab angeboten werden. Gemäß den Empfehlungen stellen beide Kombinationstherapien gleichermaßen empfohlene Therapieoptionen der ersten Wahl dar.</p> <p>Die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) benennen in ihrer gemeinsamen schriftlichen Stellungnahme zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren die Kombinationstherapien Atezolizumab + Bevacizumab und Durvalumab + Tremelimumab als den aktuellen Therapiestandard.</p> <p>Mit Beschluss vom 20. Mai 2021 wurde vom G-BA in der Nutzenbewertung für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib festgestellt.</p> <p>Für die Kombinationstherapie Durvalumab und Tremelimumab wurde für die Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Erstlinienbehandlung auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab über den Brückenkomparator Sorafenib kein Zusatznutzen festgestellt (Beschlüsse vom 5. Oktober 2023).</p> <p>Laut den Leitlinien wird den Monotherapieoptionen mit Durvalumab, Lenvatinib oder Sorafenib lediglich bei Patientinnen und Patienten mit einer Kontraindikation gegenüber Atezolizumab + Bevacizumab oder Durvalumab + Tremelimumab als Alternative in der Erstlinientherapie ein Stellenwert beigemessen. Die Monotherapie mit Durvalumab, Lenvatinib oder Sorafenib kommt daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stellt gemäß allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse für Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab den aktuellen Therapiestandard dar und wird als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p> <p>Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wird eine antineoplastische systemische Therapie grundsätzlich nur für Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium A empfohlen. In den Leitlinien wird empfohlen, dass lediglich in Einzelfällen auch im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte) eine systemische Therapie mit Sorafenib, mit Lenvatinib oder mit einem Anti-PD-1-Antikörper angeboten werden kann. Hierbei handelt es sich lediglich um eine offene Empfehlung (Empfehlungsgrad 0). Sorafenib, Lenvatinib und Anti-PD-1-Antikörper kommen daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Somit wird eine Best-Supportive-Care für Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh Stadium B als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>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.</p>
	<p><b><u>Eingereichte Daten</u></b></p> <p>Es wurden Daten der zulassungsrelevanten, multinationalen, multizentrischen, offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie der Phase III <b>CheckMate 9DW</b> (auch als CA209-9DW bezeichnet) (2) zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab (NI-Arm) mit einer Auswahl nach prüfärztlichem Ermessen aus den beiden Wirkstoffen Sorafenib und Lenvatinib (TK-Arm) eingereicht. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC mit einem Child-Pugh-Score von 5 oder 6 ohne vorangegangene systemische Therapie gegen das HCC. Bei etwa einem Drittel lag eine chronische Virusinfektion (Hepatitis B oder C) vor. Insgesamt wurden 668 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert den beiden Studienarmen zugeteilt. Das Gesamtüberleben („Overall Survival“, OS) war der primäre Endpunkt der Studie.</p> <p><b>Ergebnisse</b></p> <p><u>OS</u></p> <p><i>Medianes Überleben in Monaten:</i></p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 7 ff.:</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer keine direkt vergleichende Studie von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1. NI-Arm 23,66 vs. TK-Arm 20,63 (Hazard Ratio [HR] 0,79; p = 0,0180)</p> <p>Beim OS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapi Armen zugunsten des NI-Arms.</p> <p>Die Überlebensrate nach 24 Monaten war im NI-Arm 49,4 % und im TK-Arm 39,2 %. Nach 36 Monaten war die Überlebensrate im NI-Arm 37,5 % und im TK-Arm 24,1 %.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>„Patient Reported Outcomes“ (PRO) zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität („Health-Related Quality of Life“, HRQoL) wurden mittels der Instrumente FACT-Hep und EQ-5DVAS erhoben.</p> <p>Bezüglich der Morbidität zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für den NI-Arm.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Nebenwirkungsraten waren vergleichbar, aber qualitativ unterschiedlich (mehr Juckreiz, Hautausschlag und Transaminasenerhöhung bei der Immuntherapie; mehr Durchfall, Appetitlosigkeit, Hand-Fuß-Syndrom und Hypertonus bei den Tyrosinkinase-Hemmern).</p> <p>Da in der Studie CheckMate 9DW kein Komparator der ZVT zur Anwendung kam, erkennt das IQWiG aus diesem Grund keinen Zusatznutzen für die Kombination Nivolumab + Ipilimumab in dieser Indikation an. Die AkdÄ schließt sich dem an.</p>	<p>Vergleichstherapie vorgelegt. Des Weiteren wurde auch kein indirekter Vergleich vorgelegt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer verweist im Dossier auf die zulassungsbegründende Studie CA209-9DW. Es handelt es sich um eine laufende, offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Sorafenib und Lenvatinib verglichen wird. Die Studie wird seit November 2019 in 210 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Australien durchgeführt.</p> <p>In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom und einem Child-Pugh-Score 5–6 (entsprechend Child-Pugh A) sowie einem ECOG-PS 0–1 ohne vorangegangene systemische Therapie eingeschlossen.</p> <p>Insgesamt wurden 335 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 333 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Sorafenib/Lenvatinib randomisiert zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung waren die Ätiologie, das Auftreten von makrovaskulärer Invasion und extrahepatischer Ausbreitung und die Alpha-Fetoprotein-Ausgangskonzentration.</p> <p>Neben dem primären Endpunkt Gesamtüberleben wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		[...]
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Die Therapie des HCC erfolgt stadienabhängig („Barcelona-Clinic-Liver-Cancer Classification“ (BCLC)): Im Frühstadium (BCLC 0/A) erfolgt eine chirurgische Resektion, lokale Ablation oder Lebertransplantation (nach den Milan-Kriterien); im Intermediärstadium (BCLC B) erfolgt häufig eine transarterielle Chemoembolisation; und im Spätstadium (BCLC C) sollte eine palliative Systemtherapie erwogen werden. In der Erstlinientherapie werden hier Immunkombinationstherapien oder Tyrosinkinaseinhibitoren (ggf. mit Angiogenesehemmern) gegeben, sofern der Allgemeinzustand des Patienten/der Patientin das zulässt. Die Immuntherapie (Kombination PD-1- und CTLA-4 Inhibitoren) hat sich bei anderen Tumorentitäten (z. B. nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom, Melanom) teilweise als sehr wirksam erwiesen. Auch beim Sorafenib-refraktären HCC war die Immuntherapie noch wirksam.</p> <p>Im Prinzip wird über das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die CheckMate-9DW-Studie vorgestellt (2). Die Immuntherapie war effizienter und schnitt bei den PRO besser ab.</p> <p>In den Daten des Dossiers wird jedoch nicht mit der zuvor festgelegten ZVT verglichen. Insofern sieht das IQWiG korrekterweise, dass kein Zusatznutzen entsprechend der vorher festgelegten ZVT nachweisbar ist. Dem schließt sich die AkdÄ an.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 7 ff.:</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer keine direkt vergleichende Studie von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Des Weiteren wurde auch kein indirekter Vergleich vorgelegt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Daten, welche Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab als ZVT (STRIDE-Schema) festlegten, entstammen der HIMALAYA-Studie (3). Hier lag das Überleben unter der Doppel-Immuntherapie nach drei Jahren um 30 % (Kaplan-Meier), in der vorliegenden Studie (CheckMate 9DW) um 40 %. Das ist kein direkter Vergleich, lässt aber auf eine ähnliche Wirksamkeit schließen.</p> <p>Es wird schwierig werden, zu einer Studie zu gelangen, in der mit angemessener Fallzahl und Qualität beide Doppel-Immuntherapien verglichen werden. Daher sollte man in der klinischen Forschung den Fokus auf valide Response-Prädiktoren hinsichtlich der für das HCC effektiven vorhandenen Wirkstoffe legen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) immunologische Biomarker (T-Zell-Pattern, Immunhistologie)</li> <li>b) genetische Faktoren (Tumor)</li> <li>c) Ätiologische Faktoren (z. B. Virus-assoziiertes vs. metabolisch assoziiertes HCC)</li> <li>d) Stadium der Leberdekomensation.</li> </ul> <p>Weiterhin sollten für die verschiedenen Wirkstoffe und ihre Kombinationen Nebenwirkungen und Lebensqualität verglichen und abgewogen werden.</p> <p>Bei der inzwischen sehr verzweigten und individualisierten Therapie des HCC (analog anderen Malignomen) wird man nicht umhinkommen auf Kriterien – außerhalb des direkten randomisierten Head-to-head-Vergleichs – zurückzugreifen, um den Patienten zeitgerecht eine passende individualisierte Therapie zukommen zu lassen. Auf die vorliegende Situation bezogen ist es z. B. völlig unklar, ob und wieweit der Wechsel von einer</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer verweist im Dossier auf die zulassungsbegründende Studie CA209-9DW. Es handelt es sich um eine laufende, offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Sorafenib und Lenvatinib verglichen wird. Die Studie wird seit November 2019 in 210 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Australien durchgeführt.</p> <p>In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom und einem Child-Pugh-Score 5–6 (entsprechend Child-Pugh A) sowie einem ECOG-PS 0–1 ohne vorangegangene systemische Therapie eingeschlossen.</p> <p>Insgesamt wurden 335 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 333 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Sorafenib/Lenvatinib randomisiert zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung waren die Ätiologie, das Auftreten von makrovaskulärer Invasion und extrahepatischer Ausbreitung und die Alpha-Fetoprotein-Ausgangskonzentration.</p> <p>Neben dem primären Endpunkt Gesamtüberleben wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>Bewertung:</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Immuntherapie-Kombination auf eine andere für die Patientin bzw. den Patienten noch einen Vorteil erbringt. Die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der CheckMate-9DW-Studie und anderen Zulassungsstudien beim HCC, z. B. IM BRAVE-150 (4) und HIMALAYA (3) und auch deren Subgruppen erlauben keine belastbaren Präferenzen.</p>	<p>Die Daten der Studie CA209-9DW sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom und einem Child-Pugh A eingeschlossen (Patientengruppe a). Im Vergleichsarm wurden die Patientinnen und Patienten mit Sorafenib oder Lenvatinib behandelt. Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe a. Ferner wurden keine Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B (Patientengruppe b) in die Studie eingeschlossen. Somit ist für beide Patientengruppen kein Vergleich mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.</p> <p>In der Gesamtschau liegen daher für Patientengruppe a keine geeigneten und für Patientengruppe b keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Für erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen HCC ist für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 8:</i></p> <p>[...]</p> <p>In der Gesamtschau liegen daher für Patientengruppe a keine geeigneten und für Patientengruppe b keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Nivolumab in</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

## Literatur

1. Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation "Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Mai; 2025.
2. Yau T, Galle PR, Decaens T, Sangro B, Qin S, Da Fonseca LG et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet* 2025; 405(10492):1851–64. Verfügbar unter: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(25\)00403-9.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(25)00403-9.pdf).
3. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evid* 2022; 1(8):EVIDoa2100070. doi: 10.1056/EVIDoa2100070.
4. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382(20):1894–905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745.

## 5.5 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	06.10.2025
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®)
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V nachfolgend Stellung zu der am 15.09.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG<sup>1</sup> zum Wirkstoff Nivolumab (Opdivo®)<sup>2</sup> [1]. Im relevanten Anwendungsgebiet ist Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms bei Erwachsenen indiziert [2]. AstraZeneca vertreibt in Deutschland die für die HCC-Behandlung zugelassenen Wirkstoffe Durvalumab (Imfinzi®) und Tremelimumab (Imjudo®) und ist daher vom genannten Nutzenbewertungsverfahren betroffen [3, 4].</p> <p><b>Palliative Erstlinienbehandlung von hepatozellulären Karzinomen</b></p> <p>Patient:innen mit erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh A), Fernmetastasen und/oder nicht lokoregionär therapierbaren Tumoren sollen laut S3-Leitlinie eine systemische Erstlinientherapie mit Durvalumab plus Tremelimumab oder Atezolizumab plus Bevacizumab erhalten. Bei Kontraindikationen werden Durvalumab als Monotherapie oder ein Tyrosinkinase-Inhibitor (Lenvatinib oder Sorafenib) empfohlen. Für ausgewählte HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte) mit Fernmetastasen oder lokoregionär nicht kontrollierbaren/resezierbaren Tumoren und ECOG 0–1 kann Sorafenib, Lenvatinib oder eine Immuntherapie mit einem anti-PD-1-Antikörper eingesetzt werden [5].</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

<sup>1</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

<sup>2</sup> Vorgangsnummer 2025-06-15-D-1219

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

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. 1.8	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Fragestellung 2 der Nutzenbewertung betrifft erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom, die keine vorherige systemische Therapie erhalten haben und Child-Pugh B aufweisen. Der G-BA sieht hier „Best Supportive Care“ als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt jedoch nicht ausschließlich Best Supportive Care, sondern lässt für einzelne Patient:innen auch eine Therapie mit Sorafenib, Lenvatinib oder einem anti-PD-1-Antikörper zu. Somit handelt es sich um eine therapeutische Entscheidung nach ärztlichem Ermessen unter Berücksichtigung von Best Supportive Care sowie ggf. Sorafenib, Lenvatinib oder einem anti-PD-1-Antikörper [5].</p> <p>AstraZeneca bittet den G-BA um Kenntnisnahme.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie“ S. 3 ff.:</i></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab</li> </ul> <p>b) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Best-Supportive-Care</li> </ul>

		<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li><li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li><li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li><li>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</li></ol> <p>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</p>
--	--	--

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

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>Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,</li><li>2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder</li><li>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.</li></ol>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

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>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Neben Nivolumab und Ipilimumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Durvalumab und Tremelimumab, die Proteinkinase-Inhibitoren Lenvatinib und Sorafenib und das Zytostatikum Mitomycin zugelassen.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Therapie kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Frage kommen.</p> <p>zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

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)
		<ul style="list-style-type: none"><li>– Durvalumab: Beschlüsse vom 5. Oktober 2023 und 6. Juni 2024</li><li>– Tremelimumab: Beschluss vom 5. Oktober 2023</li><li>– Atezolizumab: Beschluss vom 20. Mai 2021</li><li>– Lenvatinib: Beschluss vom 22. März 2019</li></ul> <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Octreotid beim hepatozellulären Karzinom</li></ul> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen 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.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es sind keine schriftlichen Äußerungen eingegangen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

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>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.</p> <p>Für die Anwendung als Erstlinientherapie wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommen.</p> <p>Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab infrage kommen.</p> <p>Gemäß den vorliegenden Leitlinien bestimmen hauptsächlich das Stadium der Erkrankung sowie die Funktionsfähigkeit der Leber die Behandlungsentscheidung für die Erstlinientherapie des hepatozellulären Karzinoms. Vor diesem Hintergrund wird es als sachgerecht angesehen, die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

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>differenziert nach den folgenden Patientengruppen vorzunehmen:</p> <p>a. <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></p> <p>Laut allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse kommt für Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom im Stadium BCLC B oder C und mit erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh Stadium A) eine systemische Therapie in Frage.</p> <p>Für die Behandlung des fortgeschrittenen HCC stehen mehrere Substanzen zur Verfügung. Hierzu zählen für die Erstlinientherapie die Kombinationstherapien Atezolizumab + Bevacizumab und Durvalumab + Tremelimumab und Monotherapien mit Durvalumab sowie mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren Sorafenib oder Lenvatinib.</p> <p>Gemäß den Leitlinien soll den entsprechenden Patientinnen und Patienten eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder mit Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab angeboten werden. Gemäß</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

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>den Empfehlungen stellen beide Kombinationstherapien gleichermaßen empfohlene Therapieoptionen der ersten Wahl dar.</p> <p>Die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) benennen in ihrer gemeinsamen schriftlichen Stellungnahme zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren die Kombinationstherapien Atezolizumab + Bevacizumab und Durvalumab + Tremelimumab als den aktuellen Therapiestandard.</p> <p>Mit Beschluss vom 20. Mai 2021 wurde vom G-BA in der Nutzenbewertung für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib festgestellt.</p> <p>Für die Kombinationstherapie Durvalumab und Tremelimumab wurde für die Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung auf Basis eines adjustierten indirekten</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

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>Vergleichs gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab über den Brückenkomparator Sorafenib kein Zusatznutzen festgestellt (Beschlüsse vom 5. Oktober 2023).</p> <p>Laut den Leitlinien wird den Monotherapieoptionen mit Durvalumab, Lenvatinib oder Sorafenib lediglich bei Patientinnen und Patienten mit einer Kontraindikation gegenüber Atezolizumab + Bevacizumab oder Durvalumab + Tremelimumab als Alternative in der Erstlinientherapie ein Stellenwert beigelegt. Die Monotherapie mit Durvalumab, Lenvatinib oder Sorafenib kommt daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stellt gemäß allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse für Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab den aktuellen Therapiestandard dar und wird als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig. Der</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

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>Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden.</p> <p>b. <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p> <p>Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wird eine antineoplastische systemische Therapie grundsätzlich nur für Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium A empfohlen. In den Leitlinien wird empfohlen, dass lediglich in Einzelfällen auch im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte) eine systemische Therapie mit Sorafenib, mit Lenvatinib oder mit einem Anti-PD-1-Antikörper angeboten werden kann. Hierbei handelt es sich lediglich um eine offene Empfehlung (Empfehlungsgrad 0). Sorafenib, Lenvatinib und Anti-PD-1-Antikörper kommen daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Somit wird eine Best-Supportive-Care für Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh Stadium B als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

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>zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>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.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, *Nivolumab (hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Ipilimumab) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2025.
2. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, *Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 2025)*. 2015.
3. AstraZeneca AB, *Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 2025)*. 2018.
4. AstraZeneca AB, *Fachinformation IMJUDO® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 2025)*. 2023.
5. Leitlinienprogramm Onkologie, *S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome (Version 5.2 – Juni 2025 AWMF-Registernummer: 032-0530L)*. 2025.

## 5.6 Stellungnahme der AIO, DGHO, 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><b>1. Zusammenfassung</b></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 hepatozellulären Karzinoms. Nivolumab wird in Kombination mit Ipilimumab angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms bei Patientinnen und Patienten (Pat.). Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Nivolumab / Ipilimumab</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</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>Child-Pugh A, keine Leberzirrhose</td> <td>Atezolizumab / Bevacizumab Durvalumab / Tremelimumab</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Child-Pugh B</td> <td>Best Supportive Care</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>		Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Child-Pugh A, keine Leberzirrhose	Atezolizumab / Bevacizumab Durvalumab / Tremelimumab	nicht belegt	-	nicht belegt	-	Child-Pugh B	Best Supportive Care	nicht belegt	-	nicht belegt	-	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>			
Subgruppen	ZVT			pU		IQWiG																					
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																						
Child-Pugh A, keine Leberzirrhose	Atezolizumab / Bevacizumab Durvalumab / Tremelimumab	nicht belegt	-	nicht belegt	-																						
Child-Pugh B	Best Supportive Care	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)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht dem aktuellen Standard. Die Subgruppenbildung ist aufgrund der sehr kleinen Patientenzahl in Subgruppe B (2,9% der Studienpopulation) nicht zielführend.</li> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist CA209-9DW, eine internationale, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von Nivolumab / Ipilimumab versus Lenvatinib oder Sorafenib.</li> <li>• Nivolumab / Ipilimumab führte gegenüber Lenvatinib oder Sorafenib zur signifikanten Steigerung der Remissionsrate und zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der Effekt auf die Gesamtüberlebenszeit wird durch den häufigeren Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Folgetherapie möglicherweise unterschätzt.</li> <li>• Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist in beiden Armen etwa gleich hoch, liegt unter Nivolumab / Ipilimumab höher als beim Einsatz dieser Kombination bei anderen Indikationen. Das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab / Ipilimumab entspricht den bisherigen Erfahrungen mit Immuncheckpoint-Inhibitoren.</li> <li>• Unterschiede beim Patient-Reported-Outcome zugunsten von Nivolumab / Ipilimumab zeigten sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie beim emotionalen und beim sozialen Wohlbefinden.</li> </ul> <p>Die Optionen in der Erstlinie von Pat. mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom haben sich durch Nivolumab / Ipilimumab um eine dritte Kombinationstherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erweitert. Daten direkter Vergleiche gegenüber den anderen, zugelassenen Kombinationen liegen nicht vor.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Leberzellkarzinom gehört in Deutschland zu den selteneren, malignen Erkrankungen. Für das Jahr 2022 wurden 10.500 Neuerkrankungen erwartet. Hepatozelluläre Karzinome (HCC) machen etwa zwei Drittel der Fälle mit „Leberkrebs“ aus [1]. Das mittlere Erkrankungsalter für Leberkrebs liegt zwischen 10 und 75 Jahren. Die Prognose des HCC ist schlecht, die 5-Jahres-Überlebensraten liegen unter 20% [1, 2]</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</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>Größter Risikofaktor ist die Leberzirrhose, entweder auf dem Boden einer chronischen Hepatitis C oder einer Alkoholkrankheit. Weitere Risikofaktoren sind eine chronische Hepatitis-B-Virusinfektion oder eine nicht-alkoholische Fettleberhepatitis [3]. Aufgrund der hohen Relevanz dieser Vorerkrankung ist neben dem Tumorstaging vor allem auch die Leberfunktion von großer Bedeutung für die Prognose des HCC. Für die klinische Entscheidungsfindung beim HCC sollen die Tumorlast, die Leberfunktion und der Leistungsstatus berücksichtigt werden [3].</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die systemische Therapie des HCC hat sich erstmals 2007 durch die Einführung von Sorafenib grundlegend gewandelt [3, 4]. Bisher eingesetzte Formen der zytostatischen Therapie sind wenig wirksam. Sorafenib führte zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und zu einer höheren Rate von Langzeitüberlebenden, war aber auch mit einer hohen Nebenwirkungsrate belastet [5]. In den folgenden 10 Jahren wurden zahlreiche Studien mit neuen Arzneimitteln als Monotherapie gegenüber Sorafenib oder in Kombination mit Sorafenib durchgeführt. Diese Phase-III-Studien waren durchgehend nicht erfolgreich [6]. Das änderte sich 2018. Mit Lenvatinib wurde ein weiterer Multikinase-Inhibitor zugelassen. Lenvatinib führte gegenüber Sorafenib zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur leichten Verbesserung von Parametern des Patient-Reported Outcome bzw. der Lebensqualität [7].</p> <p>Der nächste Standard-verändernde Wandel fand 2019 durch die IMBRAVE 150 Studie statt [8, 9]. Die Daten zeigten erstmals eine Überlegenheit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab gegenüber Sorafenib. Basierend auf diesen Daten wurde diese Immun-/Antiangiogenese-Kombination der neue Standard of care in der Erstlinie. Er wurde 2023 durch die Kombination der beiden Immuncheckpoint-Inhibitoren Durvalumab / Tremelimumab erweitert [9, 10]. Ein Vorteil gegenüber Atezolizumab / Bevacizumab ist nicht belegt, allerdings ist das Nebenwirkungsspektrum unterschiedlich.</p> <p>Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1-, Ipilimumab ein Anti-CTLA-4 Antikörper. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie zu Nivolumab / Ipilimumab sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</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><b>Tabelle 2: Systemische Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen HCC</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten- gruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup> (OR<sup>4</sup>)</th> <th>PFÜ<sup>3</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> <th>ÜLZ<sup>5</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CA209-9DW [11]</td> <td>Erstlinie</td> <td>Lenvatinib oder Sorafenib</td> <td>Nivolumab / Ipilimumab</td> <td>668</td> <td>13,2 vs 36,1<sup>6</sup>  3,61  p &lt; 0,0001</td> <td>8,97 vs 9,33  0,83<sup>7</sup>  (0,69 – 0,98)</td> <td>20,63 vs 23,66  0,79  p = 0,0180</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> N - Anzahl Pat.; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate, in % nach RECIST-Kriterien; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; <sup>4</sup> OR / HR – Odds Ratio, Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für für Neue Therapie;</p>								Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> (OR <sup>4</sup> )	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )	CA209-9DW [11]	Erstlinie	Lenvatinib oder Sorafenib	Nivolumab / Ipilimumab	668	13,2 vs 36,1 <sup>6</sup>  3,61  p < 0,0001	8,97 vs 9,33  0,83 <sup>7</sup>  (0,69 – 0,98)	20,63 vs 23,66  0,79  p = 0,0180	
Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> (OR <sup>4</sup> )	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )																	
CA209-9DW [11]	Erstlinie	Lenvatinib oder Sorafenib	Nivolumab / Ipilimumab	668	13,2 vs 36,1 <sup>6</sup>  3,61  p < 0,0001	8,97 vs 9,33  0,83 <sup>7</sup>  (0,69 – 0,98)	20,63 vs 23,66  0,79  p = 0,0180																	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

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><b>4. Dossier und Bewertung von Nivolumab / Ipilimumab</b></p> <p><b>4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Der G-BA hat Pembrolizumab als Atezolizumab / Bevacizumab oder Durvalumab / Tremelimumab als ZVT festgelegt. Das entspricht den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften [3, 4].</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie“ S. 3 ff.:</i></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab</li> </ul> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab</li> </ul>

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

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>b) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Best-Supportive-Care</li> </ul> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3</p>

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

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>VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li> <li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li> <li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li> <li>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</li> </ol>

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

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>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,</li> <li>2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen</li> </ol>

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

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>Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder</p> <p>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.</p> <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Neben Nivolumab und Ipilimumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab,</p>

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

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>Durvalumab und Tremelimumab, die Proteinkinase-Inhibitoren Lenvatinib und Sorafenib und das Zytostatikum Mitomycin zugelassen.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Therapie kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Frage kommen.</p> <p>zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Durvalumab: Beschlüsse vom 5. Oktober 2023 und 6. Juni 2024</li> <li>– Tremelimumab: Beschluss vom 5. Oktober 2023</li> </ul>

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

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)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Atezolizumab: Beschluss vom 20. Mai 2021</li> <li>– Lenvatinib: Beschluss vom 22. März 2019</li> </ul> <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Octreotid beim hepatozellulären Karzinom</li> </ul> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen 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.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die</p>

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

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>wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es sind keine schriftlichen Äußerungen eingegangen.</p> <p>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.</p> <p>Für die Anwendung als Erstlinientherapie wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionale Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommen.</p>

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

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>Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab infrage kommen.</p> <p>Gemäß den vorliegenden Leitlinien bestimmen hauptsächlich das Stadium der Erkrankung sowie die Funktionsfähigkeit der Leber die Behandlungsentscheidung für die Erstlinientherapie des hepatozellulären Karzinoms. Vor diesem Hintergrund wird es als sachgerecht angesehen, die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie differenziert nach den folgenden Patientengruppen vorzunehmen:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></p> <p>Laut allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse kommt für</p>

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

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>Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom im Stadium BCLC B oder C und mit erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh Stadium A) eine systemische Therapie in Frage.</p> <p>Für die Behandlung des fortgeschrittenen HCC stehen mehrere Substanzen zur Verfügung. Hierzu zählen für die Erstlinientherapie die Kombinationstherapien Atezolizumab + Bevacizumab und Durvalumab + Tremelimumab und Monotherapien mit Durvalumab sowie mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren Sorafenib oder Lenvatinib.</p> <p>Gemäß den Leitlinien soll den entsprechenden Patientinnen und Patienten eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder mit Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab angeboten werden. Gemäß den Empfehlungen stellen beide Kombinationstherapien gleichermaßen empfohlene Therapieoptionen der ersten Wahl dar.</p>

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

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 Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO), die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) benennen in ihrer gemeinsamen schriftlichen Stellungnahme zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren die Kombinationstherapien Atezolizumab + Bevacizumab und Durvalumab + Tremelimumab als den aktuellen Therapiestandard.</p> <p>Mit Beschluss vom 20. Mai 2021 wurde vom G-BA in der Nutzenbewertung für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib festgestellt.</p>

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

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>Für die Kombinationstherapie Durvalumab und Tremelimumab wurde für die Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose in der Erstlinienbehandlung auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab über den Brückenkomparator Sorafenib kein Zusatznutzen festgestellt (Beschlüsse vom 5. Oktober 2023).</p> <p>Laut den Leitlinien wird den Monotherapieoptionen mit Durvalumab, Lenvatinib oder Sorafenib lediglich bei Patientinnen und Patienten mit einer Kontraindikation gegenüber Atezolizumab + Bevacizumab oder Durvalumab + Tremelimumab als Alternative in der Erstlinientherapie ein Stellenwert beigemessen. Die Monotherapie mit Durvalumab, Lenvatinib oder Sorafenib kommt daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p>

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

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>In der Gesamtbetrachtung stellt gemäß allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse für Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab oder Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab den aktuellen Therapiestandard dar und wird als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären</u></p>

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

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>Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p> <p>Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wird eine antineoplastische systemische Therapie grundsätzlich nur für Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium A empfohlen. In den Leitlinien wird empfohlen, dass lediglich in Einzelfällen auch im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte) eine systemische Therapie mit Sorafenib, mit Lenvatinib oder mit einem Anti-PD-1-Antikörper angeboten werden kann. Hierbei handelt es sich lediglich um eine offene Empfehlung (Empfehlungsgrad 0). Sorafenib, Lenvatinib und Anti-PD-1-Antikörper kommen daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Somit wird eine Best-Supportive-Care für Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh Stadium B als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als Best-Supportive-Care wird</p>

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

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>diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>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.</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist CA209-9DW, eine internationale, randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie zum Vergleich von Nivolumab / Ipilimumab versus Sorafenib oder Lenvatinib. Aufgenommen in die Studie wurden Pat. mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem HCC mit Child-Pugh-Score 5 oder 6 aufgenommen, ohne systemische Vortherapie. Die Therapie im Kontrollarm verteilte sich folgendermaßen:</p> <p>I. Lenvatinib                      82,6%</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 7 ff.:</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom</u></p>

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

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>II. Sorafenib            15,0%</p> <p>III. Nicht behandelt    2,4%</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [11].</p>	<p><u>(HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer keine direkt vergleichende Studie von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Des Weiteren wurde auch kein indirekter Vergleich vorgelegt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer verweist im Dossier auf die zulassungsbegründende Studie CA209-9DW. Es handelt es sich um eine laufende, offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-</p>

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

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>Studie, in der Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Sorafenib und Lenvatinib verglichen wird. Die Studie wird seit November 2019 in 210 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Australien durchgeführt.</p> <p>In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom und einem Child-Pugh-Score 5–6 (entsprechend Child-Pugh A) sowie einem ECOG-PS 0–1 ohne vorangegangene systemische Therapie eingeschlossen.</p> <p>Insgesamt wurden 335 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 333 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Sorafenib/Lenvatinib randomisiert zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung waren die Ätiologie, das Auftreten von makrovaskulärer Invasions- und extrahepatischer Ausbreitung und die Alpha-Fetoprotein-Ausgangskonzentration.</p>

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

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)
		Neben dem primären Endpunkt Gesamtüberleben wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.  [...]
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit fortgeschrittenem HCC. Sie war primärer Endpunkt von CA209-9DW. Die Gesamtüberlebenszeit wurde signifikant verlängert (HR 0,79; Median +3,03 Monate). In der Kaplan-Meyer-Analyse zeigt sich in den ersten 12 Monaten eine leichte Überlegenheit der Therapie mit Sorafenib oder Lenvatinib, danach divergieren die Überlebenskurven zunehmend zugunsten von Nivolumab / Ipilimumab.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 7 ff.:</i></p> <p>[...]</p> <p><b>Bewertung:</b></p> <p>Die Daten der Studie CA209-9DW sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom und einem Child-Pugh A eingeschlossen (Patientengruppe a). Im Vergleichsarm wurden die Patientinnen und Patienten mit Sorafenib oder Lenvatinib behandelt. Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe a. Ferner wurden keine Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B (Patientengruppe b) in die Studie</p>

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

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)
		eingeschlossen. Somit ist für beide Patientengruppen kein Vergleich mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.  [...]
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war einer der sekundären Endpunkte von CA209-9DW. In den publizierten Daten lag der Median mittels Blinded Independent Central Review im Nivolumab-/Ipilimumab-Arm bei 9,1 Monaten versus 9,2 Monaten unter Lenvatinib / Monaten. Der Median war zum Datenschnitt noch nicht erreicht.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 7 ff.:</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p>

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

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>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Für die Nutzenbewertung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer keine direkt vergleichende Studie von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Des Weiteren wurde auch kein indirekter Vergleich vorgelegt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer verweist im Dossier auf die zulassungsbegründende Studie CA209-9DW. Es handelt es sich um eine laufende, offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Sorafenib und Lenvatinib verglichen wird. Die Studie wird seit November 2019 in 210 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Australien durchgeführt.</p>

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

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>In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom und einem Child-Pugh-Score 5–6 (entsprechend Child-Pugh A) sowie einem ECOG-PS 0–1 ohne vorangegangene systemische Therapie eingeschlossen.</p> <p>Insgesamt wurden 335 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 333 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Sorafenib/Lenvatinib randomisiert zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung waren die Ätiologie, das Auftreten von makrovaskulärer Invasion und extrahepatischer Ausbreitung und die Alpha-Fetoprotein-Ausgangskonzentration.</p> <p>Neben dem primären Endpunkt Gesamtüberleben wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>Bewertung:</p>

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

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 Daten der Studie CA209-9DW sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom und einem Child-Pugh A eingeschlossen (Patientengruppe a). Im Vergleichsarm wurden die Patientinnen und Patienten mit Sorafenib oder Lenvatinib behandelt. Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe a. Ferner wurden keine Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B (Patientengruppe b) in die Studie eingeschlossen. Somit ist für beide Patientengruppen kein Vergleich mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.</p> <p>In der Gesamtschau liegen daher für Patientengruppe a keine geeigneten und für Patientengruppe b keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>

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

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><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurden mittels der validierten Fragebögen EQ-5D-VAS, FACT-Hep und FACT-G erhoben. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab / Ipilimumab (HR 0,67; p = 0,0033). Unterschiede zugunsten von Nivolumab / Ipilimumab zeigten sich auch in der generischen Skala FACT-G und in den Subskalen Emotionales Wohlbefinden und Funktionelles Wohlbefinden.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 7 ff.:</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer keine direkt vergleichende Studie von Nivolumab in Kombination</p>

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

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>mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Des Weiteren wurde auch kein indirekter Vergleich vorgelegt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer verweist im Dossier auf die zulassungsbegründende Studie CA209-9DW. Es handelt es sich um eine laufende, offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Sorafenib und Lenvatinib verglichen wird. Die Studie wird seit November 2019 in 210 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Australien durchgeführt.</p> <p>In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom und einem Child-Pugh-Score 5–6 (entsprechend Child-Pugh A) sowie einem ECOG-PS 0–1 ohne vorangegangene systemische Therapie eingeschlossen.</p>

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

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>Insgesamt wurden 335 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 333 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Sorafenib/Lenvatinib randomisiert zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung waren die Ätiologie, das Auftreten von makrovaskulärer Invasion und extrahepatischer Ausbreitung und die Alpha-Fetoprotein-Ausgangskonzentration.</p> <p>Neben dem primären Endpunkt Gesamtüberleben wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>Bewertung:</p> <p>Die Daten der Studie CA209-9DW sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom und einem Child-Pugh A eingeschlossen (Patientengruppe a). Im Vergleichsarm wurden die Patientinnen und Patienten mit Sorafenib oder Lenvatinib behandelt.</p>

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

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>Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe a. Ferner wurden keine Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B (Patientengruppe b) in die Studie eingeschlossen. Somit ist für beide Patientengruppen kein Vergleich mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.</p> <p>In der Gesamtschau liegen daher für Patientengruppe a keine geeigneten und für Patientengruppe b keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 wurden bei 76,5% der Pat. im Nivolumab / Ipilimumab-Arm und bei 74,2% im Kontrollarm berichtet. Eine Übersicht behandlungsbedingte Nebenwirkungen ("treatment-related AEs") findet sich in der aktuellen Publikation, siehe Tabelle 3.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 7 ff.:</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom</u></p>

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

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><b>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [11]</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Nivolumab plus ipilimumab group (n=332)</th> <th colspan="2">Lenvatinib or sorafenib group (n=325)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Treatment-related adverse events<sup>5</sup></td> </tr> <tr> <td>Pruritus</td> <td>88 (27%)</td> <td>5 (2%)</td> <td>10 (3%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Rash</td> <td>58 (17%)</td> <td>6 (2%)</td> <td>26 (8%)</td> <td>3 (&lt;1%)</td> </tr> <tr> <td>ALT increased</td> <td>47 (14%)</td> <td>16 (5%)</td> <td>16 (5%)</td> <td>3 (&lt;1%)</td> </tr> <tr> <td>AST increased</td> <td>45 (14%)</td> <td>20 (6%)</td> <td>25 (8%)</td> <td>2 (&lt;1%)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhoea</td> <td>43 (13%)</td> <td>4 (1%)</td> <td>104 (32%)</td> <td>10 (3%)</td> </tr> <tr> <td>Hypothyroidism</td> <td>40 (12%)</td> <td>0</td> <td>79 (24%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Asthenia</td> <td>33 (10%)</td> <td>1 (&lt;1%)</td> <td>46 (14%)</td> <td>5 (2%)</td> </tr> <tr> <td>Hyperthyroidism</td> <td>32 (10%)</td> <td>2 (&lt;1%)</td> <td>5 (2%)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		Nivolumab plus ipilimumab group (n=332)		Lenvatinib or sorafenib group (n=325)		Treatment-related adverse events <sup>5</sup>					Pruritus	88 (27%)	5 (2%)	10 (3%)	0	Rash	58 (17%)	6 (2%)	26 (8%)	3 (<1%)	ALT increased	47 (14%)	16 (5%)	16 (5%)	3 (<1%)	AST increased	45 (14%)	20 (6%)	25 (8%)	2 (<1%)	Diarrhoea	43 (13%)	4 (1%)	104 (32%)	10 (3%)	Hypothyroidism	40 (12%)	0	79 (24%)	0	Asthenia	33 (10%)	1 (<1%)	46 (14%)	5 (2%)	Hyperthyroidism	32 (10%)	2 (<1%)	5 (2%)	0	<p><u>(HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Für die Nutzenbewertung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer keine direkt vergleichende Studie von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Des Weiteren wurde auch kein indirekter Vergleich vorgelegt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer verweist im Dossier auf die zulassungsbegründende Studie CA209-9DW. Es handelt es sich um eine laufende,</p>
	Nivolumab plus ipilimumab group (n=332)		Lenvatinib or sorafenib group (n=325)																																																	
Treatment-related adverse events <sup>5</sup>																																																				
Pruritus	88 (27%)	5 (2%)	10 (3%)	0																																																
Rash	58 (17%)	6 (2%)	26 (8%)	3 (<1%)																																																
ALT increased	47 (14%)	16 (5%)	16 (5%)	3 (<1%)																																																
AST increased	45 (14%)	20 (6%)	25 (8%)	2 (<1%)																																																
Diarrhoea	43 (13%)	4 (1%)	104 (32%)	10 (3%)																																																
Hypothyroidism	40 (12%)	0	79 (24%)	0																																																
Asthenia	33 (10%)	1 (<1%)	46 (14%)	5 (2%)																																																
Hyperthyroidism	32 (10%)	2 (<1%)	5 (2%)	0																																																

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

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)
	Decreased appetite	22 (7%)	1 (<1%)	65 (20%)	5 (2%)	<p>offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Sorafenib und Lenvatinib verglichen wird. Die Studie wird seit November 2019 in 210 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Australien durchgeführt.</p> <p>In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom und einem Child-Pugh-Score 5–6 (entsprechend Child-Pugh A) sowie einem ECOG-PS 0–1 ohne vorangegangene systemische Therapie eingeschlossen.</p> <p>Insgesamt wurden 335 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 333 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Sorafenib/Lenvatinib randomisiert zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung waren die Ätiologie, das Auftreten von makrovaskulärer Invasion und extrahepatischer</p>
	Lipase increased	20 (6%)	17 (5%)	14 (4%)	4 (1%)	
	Fatigue	27 (8%)	0	44 (14%)	6 (2%)	
	Nausea	19 (6%)	0	29 (9%)	2 (<1%)	
	Blood bilirubin increased	13 (4%)	1 (<1%)	18 (6%)	5 (2%)	
	Weight decreased	7 (2%)	0	32 (10%)	5 (2%)	
	Colitis	6 (2%)	8 (2%)	0	0	
	PPE syndrome	6 (2%)	0	88 (27%)	11 (3%)	
	Hypertension	5 (2%)	0	96 (30%)	38 (12%)	
	Platelet count decreased	4 (1%)	0	17 (5%)	5 (2%)	
	Hypertransaminasaemia	2 (<1%)	4 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" data-bbox="293 560 1359 1050"> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>2 (&lt;1%)</td> <td>2 (&lt;1%)</td> <td>4 (1%)</td> <td>5 (2%)</td> </tr> <tr> <td>Immune-mediated hepatitis</td> <td>1 (&lt;1%)</td> <td>7 (2%)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Autoimmune hepatitis</td> <td>1 (&lt;1%)</td> <td>5 (2%)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopenia</td> <td>1 (&lt;1%)</td> <td>1 (&lt;1%)</td> <td>24 (7%)</td> <td>4 (1%)</td> </tr> <tr> <td>Dysphonia</td> <td>1 (&lt;1%)</td> <td>0</td> <td>48 (15%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Hepatic failure</td> <td>0</td> <td>4 (1%)</td> <td>0</td> <td>1 (&lt;1%)</td> </tr> <tr> <td>Proteinuria</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>48 (15%)</td> <td>17 (5%)</td> </tr> </table> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag unter Nivolumab / Ipilimumab bei 33,7%, im Kontrollarm bei 23,1%.</p>					Neutropenia	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (1%)	5 (2%)	Immune-mediated hepatitis	1 (<1%)	7 (2%)	0	0	Autoimmune hepatitis	1 (<1%)	5 (2%)	0	0	Thrombocytopenia	1 (<1%)	1 (<1%)	24 (7%)	4 (1%)	Dysphonia	1 (<1%)	0	48 (15%)	0	Hepatic failure	0	4 (1%)	0	1 (<1%)	Proteinuria	0	0	48 (15%)	17 (5%)	<p>Ausbreitung und die Alpha-Fetoprotein-Ausgangskonzentration.</p> <p>Neben dem primären Endpunkt Gesamtüberleben wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>Bewertung:</p> <p>Die Daten der Studie CA209-9DW sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom und einem Child-Pugh A eingeschlossen (Patientengruppe a). Im Vergleichsarm wurden die Patientinnen und Patienten mit Sorafenib oder Lenvatinib behandelt. Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe a. Ferner wurden keine Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B (Patientengruppe b) in die Studie eingeschlossen. Somit ist für beide Patientengruppen kein Vergleich mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.</p>
Neutropenia	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (1%)	5 (2%)																																					
Immune-mediated hepatitis	1 (<1%)	7 (2%)	0	0																																					
Autoimmune hepatitis	1 (<1%)	5 (2%)	0	0																																					
Thrombocytopenia	1 (<1%)	1 (<1%)	24 (7%)	4 (1%)																																					
Dysphonia	1 (<1%)	0	48 (15%)	0																																					
Hepatic failure	0	4 (1%)	0	1 (<1%)																																					
Proteinuria	0	0	48 (15%)	17 (5%)																																					

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

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)
		In der Gesamtschau liegen daher für Patientengruppe a keine geeigneten und für Patientengruppe b keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht fokussiert auf den fehlenden Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von medizinischen Experten und von Pat. erstellt.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 7 ff.:</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

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

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>b) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer keine direkt vergleichende Studie von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Des Weiteren wurde auch kein indirekter Vergleich vorgelegt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer verweist im Dossier auf die zulassungsbegründende Studie CA209-9DW. Es handelt es sich um eine laufende, offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Sorafenib und Lenvatinib verglichen wird. Die Studie wird seit</p>

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

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>November 2019 in 210 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Australien durchgeführt.</p> <p>In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom und einem Child-Pugh-Score 5–6 (entsprechend Child-Pugh A) sowie einem ECOG-PS 0–1 ohne vorangegangene systemische Therapie eingeschlossen.</p> <p>Insgesamt wurden 335 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 333 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Sorafenib/Lenvatinib randomisiert zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung waren die Ätiologie, das Auftreten von makrovaskulärer Invasion und extrahepatischer Ausbreitung und die Alpha-Fetoprotein-Ausgangskonzentration.</p> <p>Neben dem primären Endpunkt Gesamtüberleben wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität,</p>

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

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>Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>Bewertung:</p> <p>Die Daten der Studie CA209-9DW sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom und einem Child-Pugh A eingeschlossen (Patientengruppe a). Im Vergleichsarm wurden die Patientinnen und Patienten mit Sorafenib oder Lenvatinib behandelt. Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe a. Ferner wurden keine Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B (Patientengruppe b) in die Studie eingeschlossen. Somit ist für beide Patientengruppen kein Vergleich mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.</p> <p>In der Gesamtschau liegen daher für Patientengruppe a keine geeigneten und für Patientengruppe b keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</p>

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

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)
		ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.
	<p><b>5. Kombination</b></p> <p>Nivolumab / Ipilimumab wird nicht in Kombination mit anderen, antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln eingesetzt.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „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“ S. 16 ff.:</i></p> <p>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.</p> <p><u>Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels</u></p> <p>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</p>

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

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>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

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

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>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.</p> <p>Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.</p> <p>Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe</p>

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

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>genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder</li> <li>- 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</li> </ul>

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

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>Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.</p> <p><u>Kombinationspartner</u></p> <p>Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.</p> <p>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.</p> <p>Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut</p>

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

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

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

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>bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Benennung</u></p> <p>Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des</p>

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

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

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

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>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Rechtswirkungen der Benennung</u></p> <p>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</p>

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

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>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.</p> <p>Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p> <p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p>

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

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>a) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p> <p>Referenzen: Fachinformation zu Nivolumab (Opdivo); Opdivo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2025</p> <p>b) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p>

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

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>Referenzen: Fachinformation zu Nivolumab (Opdivo); Opdivo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2025</p>
	<p><b>6. Diskussion</b></p> <p>Die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Pat. mit fortgeschrittenem HCC sind beeindruckend und nachhaltig. Sie haben zur Empfehlung als Erstlinientherapie geführt []. Die neue Zulassung von Nivolumab / Ipilimumab ist die dritte Kombinationstherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor. Die Kombination Durvalumab / Tremelimumab war in der frühen Nutzenbewertung gegenüber Atezolizumab / Bevacizumab getestet worden. Hier stellte der G-BA keinen Zusatznutzen fest. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zur Einordnung von Nivolumab / Ipilimumab zu diskutieren:</p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>In der Zulassungsstudie CA209-9DW war die Kombination Nivolumab / Ipilimumab der Therapie mit einem der beiden TKI Lenvatinib oder Sorafenib signifikant überlegen. Von besonderer Bedeutung ist die Nachhaltigkeit des Effektes: Nach 36 Monaten lag die berechnete Überlebensrate unter Nivolumab / Ipilimumab bei 37,5%, bei Lenvatinib oder Sorafenib bei 24,1%.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 7 ff.:</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit Child-Pugh B; Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

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

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>In der deskriptiven Darstellung der Folgetherapie zeigt sich ein Ungleichgewicht dahingehend, dass signifikant mehr Pat. im Kontrollarm einen Immuncheckpoint-Inhibitor allein oder in Kombination erhielten.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist in den beiden Studienarmen etwa gleich hoch. Sie liegt unter Nivolumab / Ipilimumab allerdings in Bezug auf die behandlungsbedingten Nebenwirkungen deutlich höher als in der Zulassungsstudie zum kolorektalen Karzinom (im parallelen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung). Dies ist möglicherweise auf den Komorbiditäten der Erkrankten zurückzuführen.</p> <p><u>Child-Pugh B</u></p> <p>Der G-BA hat für diese Pat. eine Subgruppe gebildet. Das ist medizinisch sinnvoll, methodisch aber in diesem Verfahren der frühen Nutzenbewertung nicht. Insgesamt waren nur 2,9% der Pat. von CA209-9DW im Stadium Child-Pugh B. Hier ist eine separate Auswertung nicht zielführend, siehe auch unsere Kommentare zu frühen Nutzenbewertungen in dieser Indikationen.</p> <p>Die Therapie in der Erstlinienbehandlung von Pat.mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom hat sich durch Nivolumab / Ipilimumab um eine dritte</p>	<p><b>Begründung:</b></p> <p>Für die Nutzenbewertung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer keine direkt vergleichende Studie von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Des Weiteren wurde auch kein indirekter Vergleich vorgelegt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer verweist im Dossier auf die zulassungsbegründende Studie CA209-9DW. Es handelt es sich um eine laufende, offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Sorafenib und Lenvatinib verglichen wird. Die Studie wird seit November 2019 in 210 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Australien durchgeführt.</p> <p>In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom</p>

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

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>Kombinationstherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erweitert. Daten direkter Vergleiche gegenüber den anderen, zugelassenen Kombinationen liegen nicht vor.</p>	<p>und einem Child-Pugh-Score 5–6 (entsprechend Child-Pugh A) sowie einem ECOG-PS 0–1 ohne vorangegangene systemische Therapie eingeschlossen.</p> <p>Insgesamt wurden 335 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 333 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Sorafenib/Lenvatinib randomisiert zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung waren die Ätiologie, das Auftreten von makrovaskulärer Invasions und extrahepatischer Ausbreitung und die Alpha-Fetoprotein-Ausgangskonzentration.</p> <p>Neben dem primären Endpunkt Gesamtüberleben wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>Bewertung:</p> <p>Die Daten der Studie CA209-9DW sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit</p>

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

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>fortgeschrittenem Leberzellkarzinom und einem Child-Pugh A eingeschlossen (Patientengruppe a). Im Vergleichsarm wurden die Patientinnen und Patienten mit Sorafenib oder Lenvatinib behandelt. Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe a. Ferner wurden keine Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B (Patientengruppe b) in die Studie eingeschlossen. Somit ist für beide Patientengruppen kein Vergleich mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.</p> <p>In der Gesamtschau liegen daher für Patientengruppe a keine geeigneten und für Patientengruppe b keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>

## Literaturverzeichnis

- [RKI – Krebs in Deutschland – 2019/2020](#)
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 68:7-30, 2018. DOI: [10.3322/caac.21442](#)
- AWMF S3 Leitlinie H Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, August 2023. [AWMF Leitlinienregister](#)
- Hepatozelluläres Karzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2025. [Kolonkarzinom – Onkopedia](#) [Hepatozelluläres Karzinom \(HCC\) – Onkopedia](#)
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 359:378–390, 2008. DOI: [10.1056/NEJMoa0708857](#)
- Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 391:1163-1173, 2018. DOI:[10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](#)
- Finn RS, Qin S, Ikeda M et al.: Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 382:1894-1905, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1915745](#)
- Cheng AL, Qin S, Ikeda M et al.: Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol 76:862-873, 2022. DOI: [10.1016/j.jhep.2021.11.030](#)
- Abou-Alfa G, Lau G, Kudo M et al.: Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. NEJM Evid 2022; 1 (8), published June 6, 2022. DOI: [10.1056/EVIDoa2100070](#)
- Sangro B, Chan SL, Kelley RK et al.: Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. Ann Oncol Feb 19, 2024. DOI: [10.1016/j.annonc.2024.02.005](#)
- Yau T, Galle PR, Decaens T et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 405:1851-1864, 2025. DOI: [10.1016/S0140-6736\(25\)00403-9](#)

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Nivolumab**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 27. Oktober 2025  
von 10.00 Uhr bis 10.22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Streicher

Frau Pichl

Frau Land

Herr Löffler

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr PD Dr. Fetscher

Herr Dr. Spehn

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Folprecht

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

Herr Prof. Dr. Bitzer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Dr. Engelbrecht

Herr Mehlig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Hohenberger

Frau Cvejic

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Mischer

Frau Dr. Wißbrock

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt dreimal mit Nivolumab. Wir haben hier eine Bündelung, deshalb haben wir drei Anhörungen zum gleichen Wirkstoff. Wir beginnen mit dem Dossier 1219. Das ist Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms bei Erwachsenen. Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. September und das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

Wir haben dazu Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer BMS GmbH & Co. KGaA, als Fachgesellschaften von der Arbeitsgemeinschaft für 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, eine Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, hier konkret von MSD GmbH, Eisai GmbH und AstraZeneca.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Frau Streicher, Frau Pichl, Frau Land und Herr Löffler, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr PD Dr. Fetscher

(Herr Dr. Spehn: Da muss ich mich einschalten. Herr Fetscher hängt auf Helgoland fest, kann nicht zurück, wohl erst heute Nachmittag und hat keine Verbindung.)

und Herr Dr. Spehn, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Folprecht – Fragezeichen –, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr Professor Dr. Bitzer, für Eisai Herr Dr. Engelbrecht und Herr Mehlig, für MSD Sharp & Dohme Frau Hohenberger und Frau Cvejic sowie für AstraZeneca Herr Mischer – Fragezeichen – und Frau Dr. Wißbrock. 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 übernehme ich.

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

**Frau Land (BMS):** Danke. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium und sehr geehrte Anwesende! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit, einleitend über die neue Indikation von Nivolumab plus Ipilimumab zu sprechen. Vorab möchte ich gern das Team vorstellen: Die Dossiererstellung wurde von Nils Löffler geleitet, unterstützt von Sarah Streicher aus der Biostatistik und Tanja Pichl aus der medizinischen Abteilung. Mein Name ist Lena Land, und ich leite bei Bristol-Myers Squibb den Bereich Market Access Onkologie.

Im Folgenden geht es um die Kombination Nivolumab plus Ipilimumab in der Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom, kurz HCC. Das HCC ist in Deutschland zwar eine seltene, aber besonders aggressive Tumorerkrankung. Informationen zur Therapie des HCC im deutschen

Versorgungsalltag lagen bisher nur sehr eingeschränkt vor. Mit dem JADE-Register haben wir erstmals prospektive multizentrische Daten aus dem deutschen Versorgungskontext eingebracht. Das JADE-Register umfasst aktuell 108 Versorgungszentren und ermöglicht dadurch eine repräsentative Schätzung.

Die Diagnose des HCC erfolgt oft erst im späten Stadium, weshalb die Prognose äußerst schlecht ist. Die meisten Patientinnen und Patienten befinden sich in einer palliativen Therapiesituation mit hoher Symptomlast und erheblicher Einschränkung der Lebensqualität. Die medikamentösen Behandlungsoptionen waren lange Zeit sehr begrenzt. Erst mit der Einführung immunonkologischer Therapien konnten relevante Fortschritte erzielt werden. Trotzdem besteht weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf an weiteren Behandlungsmöglichkeiten.

Mit der Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab steht nun eine weitere wirksame und lebensverlängernde Therapieoption zur Verfügung. Die Zulassung basiert auf der Phase-III-Studie CheckMate 9DW, die im Vergleich zu den aktuellen Behandlungsoptionen die bislang höchste Ansprechrate mit 36,1 Prozent und die längste Dauer des Ansprechens mit mehr als 30 Monaten unter der Behandlung mit Nivolumab und Ipilimumab belegen konnte. Diese Vorteile zeigen sich auch bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.

Ein weiterer Vorteil ist, dass das Nebenwirkungsprofil aus der langjährigen Anwendung beider Substanzen sehr gut bekannt ist. Trotz der nachgewiesenen Vorteile der neuen Kombination können wir formal keinen Zusatznutzen gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen, da die zulassungsrelevante Studie, die im Jahr 2019 startete, gegen den damaligen Therapiestandard Sorafenib oder Lenvatinib durchgeführt wurde. Inzwischen gelten jedoch immunonkologische Kombinationstherapien als neuer Standard.

Zusammenfassend lässt sich dennoch festhalten: Mit Nivolumab plus Ipilimumab steht Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom eine weitere hochwirksame und sichere immunonkologische Kombination zur Verfügung, die sich sowohl durch eine gute Wirksamkeit als auch durch ein etabliertes Sicherheitsprofil auszeichnet. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit, und nun freuen wir uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Land, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Frau Land, Sie haben ausgeführt, die Kliniker und die Fachgesellschaften führen in der schriftlichen Stellungnahme aus, dass die von uns aktuell festgelegte zVT dem aktuellen Standard entspricht. Wir haben es hier mit einem Therapiegebiet mit hoher Innovationsgeschwindigkeit zu tun. Aber die Fachgesellschaften stellen trotz der Akzeptanz für die neue zweckmäßige Vergleichstherapie fest, dass die Subgruppenbildung für die Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B medizinisch zwar sinnvoll ist, aber aufgrund der sehr kleinen Patientenzahl in der Subgruppe B als nicht zielführend erachtet wird. Ich wäre dankbar, wenn Sie uns das aus Sicht der Fachgesellschaften etwas erläutern könnten. Wer kann oder möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann vielleicht mit dem ersten für uns kritischen Punkt anfangen, nämlich die große Diskussion, ob es nicht sinnvoller wäre, wirklich die Studie so zu nehmen, wie sie ist, damit sie mit anderen Studien vergleichbar ist und dadurch kein Nachteil entsteht. Trotzdem haben wir uns hier dafür entschieden, auch in unserer Expertise vorher, dass es nicht um Geschichte der Medizin geht. Es geht darum, was wir jetzt tun, und da ist der Immuncheckpoint-Inhibitor inzwischen der Standard. Deshalb können wir es, glaube ich, nicht besser darstellen als in der Vergangenheit, dass Lenvatinib, Sorafenib nicht mehr der Standard in der Erstlinientherapie ist, und das haben wir hier konsequent durchgezogen.

Der Punkt für die Subgruppen ist: Natürlich sind Subgruppen für uns hochwichtig, aber es muss eine kritische Menge von Patienten da sein. Wir hatten einmal gesagt, dass es 10 Prozent sein sollen. Ich glaube, der wichtige Punkt ist, dass man in so einer Gruppe statistisch belastbare Aussagen machen kann, dass sie eingeschlossen sind, dass sie stratifiziert sind. Wenn wir es richtig gezählt haben, sind das 2 Prozent der Patienten in dieser Studiengruppe. Deshalb finden wir es schwierig, hierüber eine Aussage zu machen, nicht dass es irrelevant ist, aber dass es von vornherein, von den Voraussetzungen der Studie her schwierig ist. Deshalb hätten wir hier keine eigene Subgruppenbildung favorisiert. Viel wissenschaftlicher kann das Herr Bitzer noch erklären, wenn er mag.

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

**Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS):** Ich kann das sicher auch nicht weiter auflösen. Ich denke, die Zahlen sprechen dafür, dass es bei Child B wenige Möglichkeiten gibt, konkrete Aussagen zu machen. In der Leitliniengruppe, die im Augenblick das neue Update formuliert, werden die drei Kombinationstherapien ohne eine klare Priorisierung nebeneinander genannt, weil auch da kein direkter Vergleich möglich ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Bitzer. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben in Ihrem Dossier für die Berechnung der Anzahl der Patienten die Daten aus dem JADE-Register genommen. Das weicht vom Vorgehen in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren im Indikationsgebiet ab. Können Sie uns bitte darlegen, wo die Rationale für die Heranziehung dieser Registerdaten in diesem konkreten Fall bei Ihnen gesehen wird? – Herr Löffler, bitte.

**Herr Löffler (BMS):** Die Nutzung des JADE-Registers ist der bisherigen Methode aus unserer Sicht klar überlegen, weil das erstmals prospektive, multizentrische und aktuelle Daten aus der Versorgung sind. Wir haben über 100 deutsche Versorgungszentren und liefern damit die heutige Realität und Therapieentscheidung beim fortgeschrittenen HCC und bilden sie damit aus unserer Sicht schlicht besser ab. Wir sind viel präziser und wir haben Limitationen wie fehlende BSC-Patienten, Lücken bei den Rezidivraten, die es durchaus gab, unvollständige Leberfunktionswerte transparent benannt, wo möglich mit anderer Evidenz ergänzt und Ihnen damit aus unserer Sicht die bestmögliche Evidenz geliefert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Löffler. – Ich schaue in die Runde. Wer hat Fragen? – Herr Broicher von der KBV, bitte.

**Herr Broicher:** Guten Morgen! Ich hätte eine Frage an die Kliniker: Welchen Stellenwert sehen Sie zukünftig für diese Kombination in der Versorgung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten? – Herr Bitzer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS):** Ich habe vorhin schon gesagt, dass wir in der aktuellen Diskussion der Leitliniengruppe die drei zugelassenen Kombinationstherapien nebeneinander gleichberechtigt diskutieren. Es gibt keine Priorisierung für die eine oder andere Kombination. Jede hat ihre Stärken und Schwächen, jede hat unterschiedliche Einschlusskriterien gehabt, die sich geringfügig von der anderen Studie unterscheiden. Es gibt im Prinzip Punkte, zum Beispiel, wenn man die Kombination mit Atezolizumab und Bevacizumab nimmt, haben wir das Medikament Bevacizumab mit dabei, was ein eigenes Nebenwirkungsspektrum hat, was nicht direkt mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren vergleichbar ist, sodass hier kleinere Unterschiede je nach Patient bestehen und es dem Kliniker freigestellt wird, für welche Kombination er sich entscheidet. Es gibt hier keine klare Priorisierung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Bitzer. – Herr Broicher, ist die Frage beantwortet oder haben Sie eine Nachfrage?

**Herr Broicher:** Diese Frage ist beantwortet. Ich habe eine weitere Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

**Herr Broicher:** Es geht um die Ergebnisse der Studie. Man sieht bei den Kaplan-Meier-Kurven vom Overall-Survival und dem progressionsfreien Überleben, dass die Kurven zu Monat 12 kreuzen. Das heißt, dass wir für das erste Jahr einen Vorteil für den Komparatorarm haben und sich das danach umkehrt und die Kurven sich weiter separieren. Wenn wir die Kurven für die patientenberichteten Endpunkte anschauen, also EQ-5D VAS, FACT-Hep zum Beispiel, dann kreuzen die Kurven da nicht, sondern gehen relativ direkt auseinander, direkt mit einem Vorteil für das Verum. Dazu ist noch zu sagen, dass die Rücklaufquoten relativ schnell abfallen. Ab Monat 3 ungefähr haben wir nur noch 50 Prozent Rücklauf. Aber meine Frage wäre: Haben Sie eine Erklärung dafür, warum wir bei PFS/OS ein Kreuzen der Kurven beobachten, aber bei den patientenberichteten Endpunkten nicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Broicher. – Herr Bitzer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS):** Es ist tatsächlich ein Phänomen, was auch viel in Fachkreisen diskutiert wird, aber ich habe dafür keine plausible Erklärung.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe nur eine Erklärung für das Erste: Das Phänomen ist überhaupt nicht neu. Wenn wir gegen eine schnell wirksame Therapie eine Immuntherapie vergleichen, dann haben wir dasselbe unter anderem beim NSCLC gesehen, mehrfach auch hier diskutiert. Ich meine, wir haben es auch beim Nierenzellkarzinom diskutiert und das wäre ähnlich. Wenn wir gegen einen Multikinase-Inhibitor vergleichen, dann sehen wir manchmal beim Multikinase-Inhibitor ein relativ schnelleres Ansprechen als bei der Immuntherapie. Beim progressionsfreien Überleben kommt noch das Phänomen dazu, dass es am Anfang beim progressionsfreien Überleben eine Pseudoprogression geben kann, wenn durch die Immuninfiltration des Tumors der Tumor sogar etwas größer wird. Deshalb heißt es inzwischen Pseudoprogression. Das heißt, PFS ist für diese am Anfang gar nicht so gut geeignet. Deshalb sieht die rasch wirksame Substanzkurve am Anfang etwas besser aus und wir sehen es besser als bei den Überlebenskurven. Wir sehen inzwischen sogar einzelne Studien dazu, wo es kaum Unterschiede formal im PFS gibt und einen deutlichen und deutlich besseren Unterschied im Overall Survival, was wir sonst gar nicht kennen würden. Das liegt aber daran, dass PFS aufgrund der Bildgebung mit den Phänomenen, die ich gerade erklärte, nicht immer das Beste ist, was die Bildgebung angeht.

Warum die Patienten das so nicht spüren, kann ich Ihnen direkt nicht sagen. Allerdings ist meine Sorge – ich weiß das aber jetzt nicht genau, das muss der pharmazeutische Unternehmer sagen –, wenn nur alle drei Monate PRO oder Kriterien von Lebensqualität erfasst werden, dann haben sie keine sehr sensitive und keine so engmaschige Untersuchung wie beim Overall Survival, wo der Todestag registriert wird. Ich weiß nicht, ob das alle drei Monate gelaufen ist, aber grundsätzlich haben wir ein Problem damit, wenn PRO in so langen Intervallen gemessen wird, Dann erfassen wir kleine Änderungen bei Weitem nicht so granular wie bei PFS und bei OS.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Bitzer, war das eine alte Meldung?

**Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS):** Ich wollte nur kurz noch eine Ergänzung machen: In der Diskussion ist immer wieder schwierig zu erklären, dass in der Studie die Zeit bis zum Ansprechen der Therapie im Immuntherapiearm kürzer war, nämlich nur 2,2 Monate, und bei dem Tyrosin-Kinase-Inhibitor 3,7 Monate. Das heißt, eigentlich hätte man vielleicht erwartet, dass die Tyrosin-Kinase-Inhibitoren eher schneller ansprechen, dann hätte man auch eine Erklärung für die kreuzenden Kurven gehabt. Aber das wurde jetzt mit diesen Zahlen nicht unterstützt. Somit bleiben gewisse Punkte an der Stelle offen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Bitzer. – Herr Broicher, bitte.

**Herr Broicher:** Vielen Dank. Ich habe dazu eine Rückfrage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Herr Broicher:** Wir haben 2021 die Kombination Durvalumab und Tremelimumab bewertet. Das sollte eigentlich sehr ähnlich sein, aber da sieht man bei der OS-Kurve kein Kreuzen der Kurven. Die Kurven sind zusammen und gehen dann direkt auseinander.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, das hat Herr Bitzer am Anfang erklärt. Darum steht inzwischen in den Leitlinien immer ein „oder“ dazwischen, weil wir keine direkten Vergleiche haben. Es können etwas unterschiedliche Patientenkollektive sein, aber es sind nicht komplett dieselben Substanzen. Deshalb ist es, wie wir es heute in der modernen Onkologie nennen, eine „Medizin des Oder“. Wir haben es nicht mehr, weil es parallel entwickelt ist, und wir bekommen es nicht heraus, bevor wir nicht eine direkt randomisierte Studie gemacht haben.

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

**Herr Broicher:** Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? Keine mehr? – Nein. Da gibt es, glaube ich, auch nicht viel zu diskutieren. Dann wären wir damit durch. Frau Land, wollen Sie nach den fast 20 Minuten noch kurz ein Fazit ziehen?

**Frau Land (BMS):** Ja, sehr gern. – Vielen Dank für die Diskussion. Es wurden relevante Aspekte besprochen, die ich sehr gerne einmal kurz zusammenfasse: Wir haben über das JADE-Register gesprochen, und dieses liefert erstmals repräsentative und prospektive Daten zur realistischen Abschätzung deutscher Versorgungszahlen. Das sollte aus unserer Sicht berücksichtigt werden, um eine bestmögliche valide Schätzung zu ermöglichen. Wir haben auch über den therapeutischen Bedarf gesprochen. Nivolumab plus Ipilimumab adressiert diesen mit einer hohen Wirksamkeit bei gleichzeitig bewährtem Sicherheitsprofil und ist unabhängig von der Leberfunktion.

Zusammenfassend bietet die Kombination aus Nivolumab plus Ipilimumab Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom eine hochwirksame und sichere immunonkologische Kombination, welche die Therapielandschaft entscheidend erweitert und einen echten Mehrwert bietet. – Hiermit bedanke ich mich im Namen des Teams.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an Herrn Wörmann, Herrn Bitzer und Herrn Spehn. Wir unterbrechen jetzt für zehn Minuten, weil sowohl beim pharmazeutischen Unternehmer als auch bei den Experten ein Wechsel stattfindet. Herr Spehn und Herr Bitzer, Sie verlassen uns. Schönen Resttag! Herr Wörmann, Sie sind in zehn Minuten hoffentlich wieder dabei, wenn wir uns mit dem kolorektalen Karzinom beschäftigen. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:22 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: 2024-B-289 Nivolumab**

Stand: Januar 2025

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

**Nivolumab**  
**[Hepatozelluläres Karzinom (HCC), Erstlinie]**

**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

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

- Durvalumab (als Monotherapie): Beschluss vom 6. Juni 2024
- Tremelimumab: Beschluss vom 5. Oktober 2023
- Durvalumab (in Kombination): Beschluss vom 5. Oktober 2023
- Atezolizumab: Beschluss vom 20. Mai 2021
- Lenvatinib: Beschluss vom 22. März 2019

**Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungs-überschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:**

- Octreotid beim hepatozellulären Karzinom

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>Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert.
<b>Zytostatika</b>	
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: - fortgeschrittenes Leberzellkarzinom - [...]
<b>Proteinkinase-Inhibitoren</b>	
Lenvatinib L01EX08 Lenvima	Lenvima ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.
Sorafenib L01EX02 Nexavar	Leberzellkarzinom Nexavar ist angezeigt zur Behandlung des Leberzellkarzinoms.
<b>Monoklonale Antikörper</b>	
Atezolizumab L01FF05 Tecentriq	Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC – hepatocellular carcinoma), die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Durvalumab L01FF03 Imfinzi	Imfinzi in Kombination mit Tremelimumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC). Imfinzi als Monotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).
Tremelimumab L01FX20 Imjudo	Imjudo in Kombination mit Durvalumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (hepatocellular carcinoma, HCC).

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: 2024-B-289 (Nivolumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 10. Dezember 2024

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	20
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	34
Referenzen .....	37

## Abkürzungsverzeichnis

A+B	Atezolizumab+Becacizumab
AE	Adverse Event
Atez	Atezolizumab
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BCLC	Barcelona Clinic Liver-Cancer
Bev	Bevacizumab
CR	complete response
D+T	Durvalumab+Tremelimumab
DCR	disease control rate
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HCC	Hepatozelluläre Karzinom
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LEN	Lenvantinib
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
OR	Odds Ratio
ORR	objective response rate
OS	Gesamtüberleben
PD	progressive disease
PFS	Progressionsfreies Überleben
PR	partial response
RCT	Randomisierte Kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SD	stable disease
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
u-HCC	unresectable HCC
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Leberzellkarzinom 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.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 14.07.2023 durchgeführt, die folgende am 03.12.2024. 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 sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2916 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 17 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es liegen keine relevanten Cochrane Reviews vor.

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### Zhu, G. et al., 2024 [17].

Is atezolizumab plus bevacizumab as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma superior to lenvatinib? a systematic review and meta-analysis.

#### Fragestellung

to evaluating the effectiveness and safety of Atezolizumab plus Bevacizumab (Atez/Bev) and Lenvatinib (LEN) as first-line systematic therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (u-HCC).

#### Methodik

##### Population:

- Patients with u-HCC of any age, gender, and race who have not received systemic treatment before

##### Intervention:

- Atez/Bev

##### Komparator:

- Lenvatinib

##### Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, disease control rate (DCR), complete response (CR), partial response (PR), progressive disease (PD), stable disease (SD) and adverse events (AEs)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Cochrane Library, and Web of Science

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 retrospective cohort studies (RCSs) involving a total of 4948 patients

## Charakteristika der Population/Studien & Qualität der Studien:

**Table 1** Characteristics of the included studies

Author (year)	Region	Intervention	Sample Size	Age (Years)	Gender (M/F)	BCLC stage: (A)B/C	Child-Pugh class: A/B	ECOG score: 0/1(2,3)	NOS
Casadei-Gardini et al. 2022 [21]	Multicenter	Atez/Bev	864	72 (64–78)	682/182	NA	778/86	679/185	8
		LEN	1343	72 (65–79)	1058/285	NA	1211/132	1057/286	
Hatanaka et al. 2023 [22]	Japan	Atez/Bev	92	83 (82–86)	64/28	38/54	83/9	NA	8
		LEN	170	83 (81–86)	119/51	84/86	155/15	NA	
Hiraoka et al. 2022 [16]	Japan	Atez/Bev	194	74 (68–79)	148/46	93/101	194/0	167/27	8
		LEN	57	73 (69–79)	41/16	34/23	57/0	47/10	
Kim et al. 2022 [15]	Korea	Atez/Bev	86	62 (56–71)	70/16	18/68	82/4	36/50	7
		LEN	146	62 (55–70)	124/22	14/132	127/19	105/41	
Maesaka et al. 2022 [23]	Japan	Atez/Bev	66	76 (49–93)	50/16	31/35	64/2	60/6	7
		LEN	66	73 (53–91)	48/18	40/26	62/4	56/10	
Niizeki et al. 2022 [24]	Japan	Atez/Bev	152	73 (51–93)	118/34	85/67	NA	NA	7
		LEN	152	75 (31–93)	127/25	84/68	NA	NA	
Ohama et al. 2023 [25]	Japan	Atez/Bev	29	72 (67–81)	23/6	26/3	NA	19/10	8
		LEN	99	71 (66–77)	74/25	94/5	NA	68/31	
Persano et al. 2023 [26]	Multicenter	Atez/Bev	231	NA	551/146	241/456	603/94	NA	8
		LEN	466						
Rimini et al. 2023 [27]	Multicenter	Atez/Bev	65	NA	58/7	19/46	0/65	38/27	7
		LEN	152	NA	115/37	55/97	0/152	94/58	
Su et al. 2022 [28]	China	Atez/Bev	46	61.2(38.4–83.9)	38/8	14/32	40/6	18/28	8
		LEN	46	69.6(39.8–86.9)	38/8	16/30	41/5	24/22	
Tada et al. 2023 [29]	Japan	Atez/Bev	177	74.0(70.0–79.0)	134/43	178/0	163/14	NA	8
		LEN	181	73.0(68.0–80.0)	145/36	181/0	158/23	NA	
Zhao et al. 2023 [30]	China	Atez/Bev	34	55.0(42.0–62.0)	29/5	5/29	34/0	23/11	8
		LEN	34	55.0(48.8–66.0)	30/4	9/25	34/0	26/8	

### Studienergebnisse:

- Compared with LEN, Atez/Bev can improve the patient's PFS (HR = 0.80, 95% CI: 0.72 ~ 0.88; p < 0.0001) and reduce the rate of overall AEs (OR = 0.46 95% CI: 0.38 ~ 0.55, p < 0.00001) and grade ≥ 3 AEs (OR = 0.43; 95% CI: 0.36 ~ 0.51, p < 0.00001), while there is no difference between OS and treatment responses rate (objective response rate, disease control rate, complete response, partial response, progressive disease, and stable disease) between two groups.
- subgroup analysis shows that Atez/Bev can promote the OS of patients with viral hepatitis. (HR = 0.79, 95% CI: 0.67 ~ 0.95; p = 0.01), while LEN has an advantage in improving OS in patients with Child-Pugh grade B liver function (HR = 1.98, 95% CI: 1.50 ~ 2.63; p < 0.00001).

### Fazit der Autoren

All in all, our research results show that the effectiveness and safety of Atez/Bev are better than that of LEN, mainly in terms of PFS and AEs. Moreover, the results of subgroup analysis show that Atez/Bev is more effective for patients with viral etiology. LEN treatment may benefit patients with Child-Pugh grade B liver function more. Of course, considering the limited number of patients included in this metaanalysis, higher quality, large samples, and multicenter RCTs are still needed to verify the reliability of our conclusions.

### Kommentare zum Review

*Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:*

- Liu, J. et al., 2024 [11]

**Lu, J.et al., 2024 [12].**

**Atezolizumab Plus Bevacizumab Versus Lenvatinib for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis**

**Fragestellung**

to determine the effect of ATE/BEV versus LENV on the prognosis of unresectable/advanced HCC.

**Methodik**

Population:

- adults with unresectable/advanced HCC

Intervention:

- ATE/BEV

Komparator:

- LENV

Endpunkte:

- PFS, OS, objective response rate (ORR), complete response (CR), partial response (PR), disease control rate (DCR), stable disease (SD), progressive disease (PD), or mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Web of Science from inception to February 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven studies involving 4428 patients (1569 in the ATE/BEV group and 2859 in the LENV group)

Charakteristika der Population/Studien & Qualität der Studien:

**Table 1.** Baseline Characteristics of Include Studies and Methodological Assessment

Authors	Study period	Country	Study design	Patients (n)		Median follow-up (months)	Quality score
				ATE-BEV/LENV			
Rimini et al. <sup>18</sup>	2016-2021	Italy	Prospective	190/569		13.7	7
Kim et al. <sup>12</sup>	2019-2021	Korea	Retrospective	86/146		15	8
Persano et al. <sup>13</sup>	2010-2022	Germany	Retrospective	823/1312		12.2	7
Maesaka et al. <sup>14</sup>	2018-2021	Japan	Prospective	69/161		9.4	7
Niizeki et al. <sup>15</sup>	2018-2021	Japan	Retrospective	161/568		54	7
Hiraoka et al. <sup>16</sup>	2020-2022	Japan	Retrospective	194/57		14.4	8
Su et al. <sup>17</sup>	2018-2022	Taiwan, China	Retrospective	46/46		9.4	7

Studienergebnisse:

- LENV group had longer OS and PFS than the ATE/BEV group. Moreover, patients on LENV were more likely to achieve SD, whereas those on ATE/BEV were more likely to achieve PR.

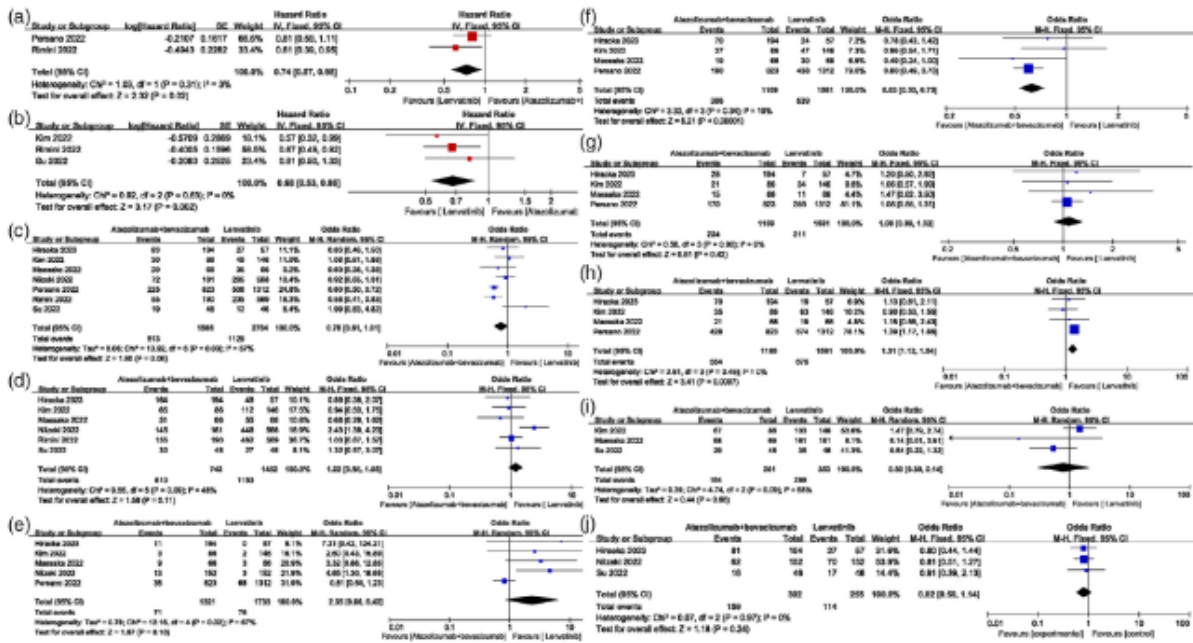


Figure 3. Forest plots of (a) OS, (b) PFS, (c) ORR, (d) DCR, (e) CR, (f) PR, (g) PD, (h) SD, (i) AE, and (j) mortality. AE, adverse event; CR, complete response; DCR, disease control rate; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PR, partial response; SD, stable disease.

## Fazit der Autoren

Our meta-analysis showed that LENV is an effective and safe regimen superior to ATE/BEV in improving the OS, PFS, and SD, but not other outcome measures, of HCC patients. Due to the presence of variability and potential bias, medical practitioners ought to select their plan of action based on their expertise and the patient's conditions. We look forward to receiving further elaboration in the future regarding the optimal utilization of immunotherapy, anti-vascular endothelial growth factor, or tyrosine kinase inhibitors as first or second-line treatments, as well as the most appropriate stage of disease during which they are administered.

## Luo J et al., 2022 [13].

Efficacy and safety of lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: A meta-analysis

### Fragestellung

This meta-analysis aimed to estimate the efficacy and safety of lenvatinib and sorafenib in patients with advanced HCC.

### Methodik

#### Population:

- participants diagnosed advanced HCC

#### Intervention:

- Lenvatinib

#### Komparator:

- Sorafenib

### Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, disease control rate (DCR), complete response (CR), partial response (PR), and adverse events (AEs)

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, Web of Science, and Embase databases were searched for relevant research published up to June 30, 2022.

### Qualitätsbewertung der Studien:

- The Cochrane risk of bias assessment tool was used to evaluate the quality of the selected RCTs
- Quality of the included non-randomized comparative studies was assessed using the Newcastle-Ottawa scale (NOS)

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Fifteen studies containing 3908 patients

### Charakteristika der Population/Studien:

- participants with histologically or radiologically diagnosed advanced HCC, who were not previously treated with systemic therapies

### Qualität der Studien:

- The bias risk of one RCT (13) was assessed using the Cochrane Collaboration tool and determined to be low (Figure 2).
- Besides, the 14 retrospective studies (18–31) had NOS scores ranging from 7 to 9, indicating a high quality of data in all included studies

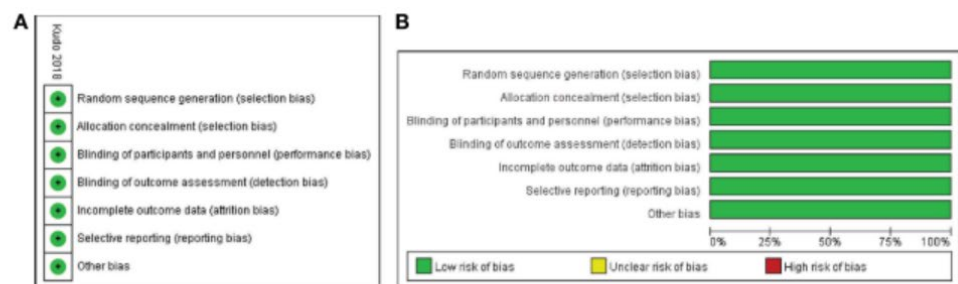


FIGURE 2  
Assessment of risk of bias for RCT. Risk of bias summary (A); risk of bias graph (B).

### Studienergebnisse:

- OS (Eleven studies involving 3347 patients)
  - no significant difference in the OS between the two groups (HR = 0.86; 95% CI: 0.72–1.02; p = 0.09).
  - A random-effects model was used, as statistical heterogeneity was identified among the included studies (p = 0.006, I<sup>2</sup> =60%; Figure 3).
  - On the contrary, the pooled analysis showed that OS was significantly higher in the lenvatinib group as compared to the sorafenib group (HR= 0.90; 95% CI: 0.82–1.00; p = 0.04) when the heterogeneity was reduced (p =0.12, I<sup>2</sup> =38%) by excluding two trials

- PFS (Thirteen studies enrolling 3760 patients)
  - pooled analysis showed that compared with sorafenib, lenvatinib was associated with significantly improved PFS (HR = 0.63; 95% CI: 0.53–0.74;  $p < 0.00001$ ).
  - A random-effects model was used, due to statistical heterogeneity ( $p = 0.0002$ ,  $I^2 = 68\%$ ).
  - To reduce the heterogeneity, two studies (20, 23) were removed ( $p = 0.10$ ,  $I^2 = 38\%$ ). The recalculated results consistently showed that the treatment with lenvatinib was associated with greater improvement in PFS compared with sorafenib (HR = 0.60; 95% CI: 0.55–0.67;  $p < 0.00001$ )
- Treatment response
  - CR, PR, ORR, and DCR were used to evaluate tumor treatment response.
  - Eleven studies which included 2391 patients reported CR and PR, fourteen studies which enrolled 3803 patients investigated ORR, and thirteen studies which recruited 2863 patients documented DCR.
  - The pooled analysis showed that CR (3.22% vs. 0.60%; OR = 5.61; 95% CI: 2.71–11.64;  $p < 0.00001$ ; Figure 5A), PR (23.94% vs. 6.97%; OR = 4.62; 95% CI: 3.06–6.98;  $p < 0.00001$ ; Figure 5B), ORR (25.74% vs. 6.4%; OR = 5.61; 95% CI: 3.90–8.09;  $p < 0.00001$ ; Figure 5C), and DCR (71.54% vs. 51.59%; OR = 2.42; 95% CI: 1.79–3.28;  $p < 0.00001$ ; Figure 5D) of the lenvatinib group were better than those of the sorafenib group.
- Safety analysis (AEs was reported in 8 studies, which included a total of 3019 patients)
  - The pooled analysis showed no significant difference in the incidence of any grade AEs between the lenvatinib group (92.34%) and the sorafenib group (93.09%) (OR = 0.99; 95% CI: 0.47–2.09;  $p = 0.98$ ).
  - The incidence of grade  $\geq 3$  AEs was reported in 11 studies, which involved a total of 3043 patients.
  - Similarly, the pooled data indicated no significant difference in the incidence of grade  $\geq 3$  AEs between the two groups, with lenvatinib and sorafenib groups exhibiting 38.89% and 33.25%, respectively (OR = 1.17; 95% CI: 1.00–1.37;  $p = 0.05$ ;

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Given its potential survival benefit and good tolerability, lenvatinib is an appropriate and promising alternative to sorafenib as first-line systemic therapy in patients with advanced HCC.

*Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:*

- Hu, L. et al., 2023 [8]
- Wang, S. et al., 2022 [16]

---

#### **Facciorusso A et al., 2021 [5].**

Lenvatinib versus sorafenib as first-line therapy of advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis.

#### **Fragestellung**

to compare lenvatinib and sorafenib as first-line treatment.

## Methodik

### Population:

- Patients with advanced hepatocellular carcinoma

### Intervention:

- Lenvatinib

### Komparator:

- Sorafenib

### Endpunkte:

- primary outcome was overall survival, computed from the start of the treatment and death or censoring.
- Secondary outcomes were survival rate at 1 and 2 years, progression-free survival (defined as time elapsed from treatment to radiological evidence of progression), PFS rate at 1 year, tumor response, both in terms of objective response (OR, defined as complete response + partial response) and disease control rate (DCR, defined as complete response + partial response + stable disease), and severe adverse event (SAE) rate.

### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Scopus, and Web of Science through November 2020;
- the search strategy used in Medline was based on the following search string: (((sorafenib [MeSH Terms]) OR (lenvatinib [MeSH Terms]))) AND (hepatocellular carcinoma [MeSH Terms]) OR (hcc [MeSH Terms])).

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Five studies enrolling 1481 patients were included.

### Charakteristika der Population/Studien:

- Patients: adults HCC patients not previously treated with systemic therapies (first-line setting)

### Qualität der Studien:

**Supplementary Table 1.** Risk of bias assessment and quality of included studies

Observational studies <sup>a</sup>								
	Selection		Comparability		Outcome		Overall quality	
Kim 2020		*		**		*		L
Kuzuya 2020		**		***		**		M
Nakano 2020		***		***		**		H
Tomonari 2020		***		***		**		H
Randomized controlled trials <sup>b</sup>								
	1	2	3	4	5	6	7	
Kudo 2018	L	L	L	L	L	L	L	H

L, low; H, high; U, unclear; M, moderate. <sup>a</sup>Study quality assessment performed by means of Newcastle/Ottawa scale (each asterisk represents if the respective criterion within the subsection was satisfied). <sup>b</sup>Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias across 7 domains: 1 (Random sequence generation), 2 (Allocation concealment), 3 (Blinding of participants and personnel), 4 (Blinding of outcome assessment), 5 (Incomplete outcome data), 6 (Selective reporting) and 7 (Other bias).

### Studienergebnisse:

- Overall survival
  - Comparison of overall survival, based on 4 studies [6, 8-10], was depicted in No difference was detected (HR 0.81, 0.581-1.11) with low evidence of heterogeneity (I<sup>2</sup>=18%) and median survival was 13.4 months (9.38-17.48) in lenvatinib and 11.4 months (8.46-14.47) in sorafenib patients, thus supporting the non-superiority of one treatment over the other in terms of overall survival.
  - This finding was confirmed in the comparative analysis of 1- and 2-year survival rate, with ORs 1.48 (0.84-2.6) and 0.99 (0.66-1.48), respectively (Table 2).
  - In particular, pooled survival rates at 1- and 2-year were 65.5% (53.8%-77.2%) and 31.1% (27.2%-35.1%) with lenvatinib and 50.8% (34.3%-67.2%) and 34% (21.4%-46.7%) with sorafenib, respectively.
- Progression-free survival
  - As reported in Figure 3 and Table 2, lenvatinib led to a significant improvement of PFS (HR 0.67, 0.48-0.94), with low evidence of heterogeneity (I<sup>2</sup> =17%).
  - Median PFS was 5.88 months (3.68-8) in lenvatinib and 4.17 months (3.08-5.25) in sora-fenib patients, hence with evidence of more favorable PFS outcomes in patients treated with lenvatinib.
  - Likewise, PFS rate at 1 year was significantly in favor of lenvatinib as compared to sorafenib (35.7%, 16.5%-54.8% versus 22.7%, 15.8%-29.5%; OR 0.70, 0.68-0.95), with moderate evidence of heterogeneity (I<sup>2</sup>=36%).
- Other secondary outcomes
  - based on 4 studies [6, 8-10] lenvatinib determined a considerably higher rate of objective response (33.3%, 23.6%-43% versus 6.5%, 3.5%-9.5%; OR 7.70, 2.99-19.82), with moderate evidence of heterogeneity (I<sup>2</sup>=34%).
  - Disease control rate was also significantly higher in patients treated with lenvatinib in comparison to sorafenib (76.9%, 70.4%-83.5% versus 52.7%, 40.7%-64.6%; OR 2.41, 1.55-3.77; I<sup>2</sup>=21%).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

No difference between lenvatinib and sorafenib in terms of severe adverse event rate was observed (OR 1.31, 0.82-2.09). Lenvatinib prolongs progression-free survival as compared to sorafenib in HCC patients, although this result does not translate to a significant survival benefit.

### *Kommentare zum Review*

- Facciorusso A et al., 2021 wird in der deutschen S3 Leitlinie zitiert (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften))

## Du S et al., 2023 [4].

### Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib as first-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis

#### Fragestellung

Assess the effectiveness and safety of treatment options atezolizumab plus bevacizumab (Atez/Bev) or lenvatinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) patients.

#### Methodik

##### Population:

- advanced HCC patients

##### Intervention:

- atezolizumab plus bevacizumab (Atez/Bev)

##### Komparator:

- lenvatinib

##### Endpunkte:

- OS, PFS, treatment response, adverse events

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Web of Science. The scope of the search covered the time frame from the earliest available date until February 2023.

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- The Newcastle Ottawa Scale were used to assess the quality of included studies because most of them were retrospective. Studies with 4–6 and 7–9 validity scores were regarded to be of low and high quality, respectively.

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 nonrandomized comparative studies

##### Charakteristika der Population/Studien:

- Over 7 years from 2015 to 2022, 6628 patients diagnosed with advanced liver cancer (HCC) received treatment with either the combination of Atez/Bev (n = 2492) or lenvatinib (n = 4136). Three of the studies were performed across multiple centers, while three were conducted in Japan, one in China, and one in Korea.

**Table 1**

Characteristics of included studies.

Study	Recruitment year	Country	Design	Group	Cases	Age (yr)	Sex (M/F)	Etiology (viral/non-viral)	ECOG PS (0/>0)	Child-Pugh (A/B)	BCLC stage (A&B/C)	Macrovascular invasion	Extrahepatic metastasis
Andrea Casadei-Gardini 2022	2015–2022	Multicenter	RCS	Atez/Bev	864	72 (IQR 64, 78)	682/182	484/380	679/185	778/86	NA	185 (21.5%)	285 (21.2%)
				Lenvatinib	1343	72 (IQR 65, 79)	1058/285	758/585	1057/286	1211/132	NA	316 (36.6%)	491 (36.6%)
Kazuki Maesaka 2022	2018–2021	Japan	PCS	Atez/Bev	66	76 (49–93)	50/16	36/30	60/6	64/2	31/35	12 (18.2%)	27 (40.9%)
				Lenvatinib	66	73 (53–91)	48/18	37/29	56/10	62/4	40/26	11 (16.7%)	18 (27.3%)
Beom Kyung Kim 2022	2019–2021	Korea	RCS	Atez/Bev	86	62 (56–70)	70/16	65/21	36/50	82/4	18/68	43 (50.0%)	37 (43.0%)
				Lenvatinib	146	62 (56–70)	124/22	109/37	105/41	127/19	14/132	76 (52.1%)	91 (62.3%)
Chung-Wei Su 2022	2018–2022	China	RCS	Atez/Bev	46	61.2 (38.4–83.9)	38/8	41/5	18/28	40/6	14/32	24 (52.2%)	15 (32.7%)
				Lenvatinib	46	69.6 (39.8–86.9)	38/8	38/8	24/22	41/5	16/30	24 (52.2%)	17 (37.0%)
Atsushi Hiraoka 2022	2020–2022	Japan	RCS	Atez/Bev	194	74 (68–79)	148/46	102/92	167/27	194/0	93/101	44 (22.7%)	71 (36.6%)
				Lenvatinib	57	73 (69–79)	41/16	27/30	47/10	57/0	34/23	5 (8.8%)	15 (26.3%)
Takashi Niizeki 2022	2018–2022	Japan	RCS	Atez/Bev	161	73 (38–93)	123/38	85/76	NA	NA	87/74	35 (21.7%)	47 (29.2)
				Lenvatinib	568	72 (31–93)	467/101	318/250	NA	NA	293/275	106 (18.7%)	204 (35.9%)
M. Rimini 2022	2017–2022	Multicenter	PCS	Atez/Bev	190	<75/≥75 (111/79)	149/41	NA	142/48	179/11	85/105	46 (24.2%)	NA
				Lenvatinib	569	<75/≥75 (319/250)	457/112	NA	466/103	488/81	235/334	462 (81.2)	NA
Mara Persano 2022	2010–2022	Multicenter	RCS	Atez/Bev	885	≤70/>70 (339/484)	657/228	442/381	615/208	769/54	335/488	175 (21.3%)	305 (37.1%)
				Lenvatinib	1341	≤70/>70 (598/714)	1032/309	763/549	1088/224	1166/146	554/758	260 (19.8%)	477 (36.4%)

Atez/Bev = atezolizumab plus bevacizumab, IQR = inter quartile range, NA = not available, PCS = prospective cohort study, RCS = retrospective control study.

## Qualität der Studien:

**Table 2**

Risk of bias for inclusion studies.

Study, year	Selection	Comparability	Outcome	NOS score
Andrea Casadei-Gardini, 2022	4	1	3	8
Kazuki Maesaka, 2022	3	2	2	7
Beom Kyung Kim, 2022	3	1	3	7
Chung-Wei Su, 2022	3	2	3	8
Atsushi Hiraoka, 2022	4	1	3	8
Takashi Niizeki, 2022	4	1	2	7
M. Rimini, 2022	3	2	2	7
Mara Persano, 2022	4	1	3	8

NOS = Newcastle Ottawa Scale.

- All 8 studies that were ... considered to be of high quality.

## Studienergebnisse:

- no significant difference in 0.5-, 1-, 1.5-year OS rates (6 month: OR=1,25 [0,86; 1,83]; p=0,25; I<sup>2</sup> = 67%; 12 month: OR=0,41 [0,14; 1,17]; p=0,09; I<sup>2</sup> = 94%; 18 month: OR=0,77 [0,57; 1,06]; p=0,11; I<sup>2</sup> = 59%) and 0.5-, 1-year PFS rates between the 2 groups.
  - subgroup analysis indicated that patients with HCC caused by viral hepatitis would benefit more from the Atez/Bev therapy (HR=0,75 [0,63; 0,89]; p=0,001; I<sup>2</sup> = 0%) but patients with a Child–Pugh class B liver function would benefit more from Lenvatinib (HR=1,70 [1,07; 2,70]; p=0,03; I<sup>2</sup> = 0%)
- lenvatinib exhibited significantly greater ORR than Atez/Bev (OR: 0.76, 95% CI: 0.59–0.98, P = .004, I<sup>2</sup>=57%)
- There was no significant difference in DCR between the 2 groups, with a combined OR of 1.07 (95% CI: 0.77–1.48, P = .069; I<sup>2</sup>=56%)
- Among patients treated with Atez/Bev and lenvatinib, a combined prevalence of 71.9% and 83.9%, respectively, was observed. Meanwhile, no significant difference in the overall, grade 1–2 and grade 3–4 AEs (OR=0,62 [0,23; 1,66]; p=0,34; I<sup>2</sup> = 92%) rate between the 2 groups was found in the random-effect model.
- Patients receiving lenvatinib treatment face a greater risk of experiencing hypothyroidism and diarrhea, whereas those treated with Atez/Bev are more prone to developing a rash.

## Anmerkung/Fazit der Autoren

This study has several potential limitations. Firstly, because there were no RCTs examining the effectiveness of Atez/Bev or Lenvatinib in the treatment of advanced HCC, a large number of NRCT studies were included in this meta-analysis, which may have resulted in selection bias. Secondly, significant heterogeneity was observed among some of the study outcomes, which could be due to a variety of factors such as the quality of the NRCT studies, the small number of studies included in subset analyses, and differences in patient characteristics. The limitations outlined above could have impacted the results of this meta-analysis.

To conclude, our study did not find any significant difference in effectiveness and safety between Atez/Bev and Lenvatinib. Nonetheless, there are indications that lenvatinib treatment may be more beneficial for patients with Child–Pugh class B liver function, and Atezolizumab plus Bevacizumab may be more effective for those with viral etiology. However, larger prospective studies are necessary to validate these findings.

## Kommentar zum Review:

*Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:*

- Giri et al. 2023 [6]

---

**Ahmed F et al., 2021 [1].**

Atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib or atezolizumab alone for unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review

**Fragestellung**

To conduct a systematic literature review to evaluate the evidence supporting the efficacy and safety of atezolizumab/bevacizumab as preferred first-line drug therapy over the conventional sorafenib or atezolizumab monotherapies, which are used to improve survival outcomes and reduce disease progression in patients with unresectable HCC and non-decompensated liver disease.

**Methodik**

Population:

- adult patients (aged 18 and older) with unresectable HCC

Intervention:

- combination therapy of intravenous atezolizumab (1200 mg) plus bevacizumab (15 mg/kg) every 3 wk (or periodically)

Komparator:

- sorafenib monotherapy, atezolizumab monotherapy, or placebo.

Endpunkte:

- mortality
- PFS
- Tumor response, disease control rate
- Adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- The search was conducted using the Cochrane, Cochrane Central, PubMed Central, Scopus, Science-Direct, WHO trials, clinicaltrials.gov, Google Scholar, Embase, CINAHL, and MedLine databases. The data search was conducted until December 27, 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB 2 tool for randomized trials

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

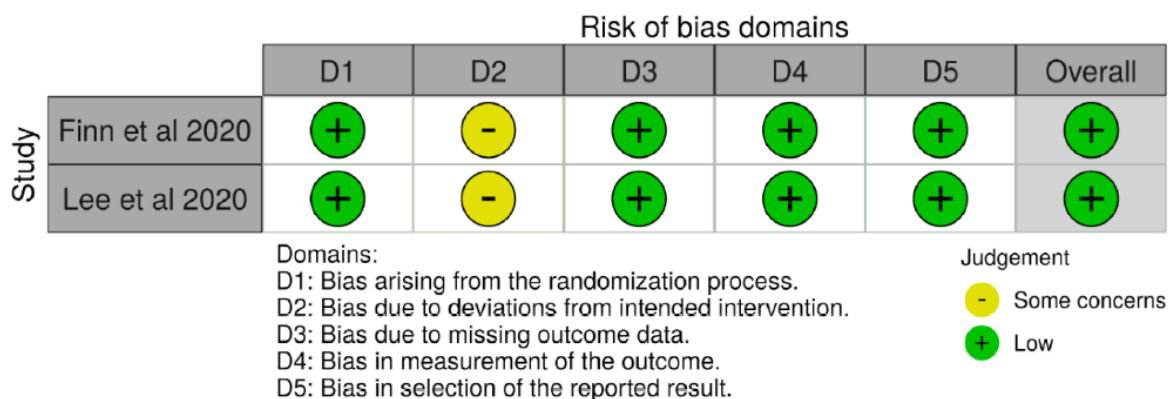
- 4 RCTs, 2 ongoing, 2 completed
- The two completed trials were included in the final analyses.

### Charakteristika der Population/Studien:

Completed studies	Finn <i>et al</i> [12], 2020	Lee <i>et al</i> [16], 2020
Country/ies of Enrollment	111 sites in 17 countries, which include the United States, China, Japan, Germany, France, South Korea, Russia, Canada, and Taiwan	26 sites in 7 countries, which include the United States, Japan, South Korea, Taiwan, Australia, and New Zealand
Study design	Open-label, randomized clinical trial	Multi-arm study with five cohorts  However, only the two cohorts focusing on hepatocellular carcinoma, Groups A and F, are described here in this study
Phase	III	Ib
Study Quality	Low risk of bias	Low risk of bias
Intervention	Atezolizumab plus bevacizumab  Dose: 1200 mg atezolizumab + 15 mg/kg of bevacizumab IV q3w	Atezolizumab plus bevacizumab  Dose: 1200 mg atezolizumab + 15 mg/kg of bevacizumab IV q3w
Control	Sorafenib monotherapy  Dose: 400 mg sorafenib PO BID	Atezolizumab monotherapy  Dose: 1200 mg atezolizumab
Number of patients	501	403
Intervention/control	Intervention: 336  Control: 165	Group A <sup>1</sup> : 104  Group F+: 60  Control: 59 included in efficacy analysis <sup>1</sup> 58 included in safety analysis  1 discontinued before receiving any treatment due to elevated alkaline phosphatase concentrations <sup>1</sup>
Median duration of follow-up (mo, [IQR])	Overall: 8.6 mo	Overall follow-up not given, see stratified data below
Intervention/control	Intervention: 8.9  Control: 8.1	Group A <sup>1</sup> : 12.4 (IQR 8.0-16.2) Group F+: 6.6 (IQR 5.5-8.5) Control: 6.7 (IQR 4.2-8.2)
Primary outcomes reported	Mortality rates  Hazard ratio for death	Mortality rates  Hazard ratio for death
Secondary Outcomes reported	Overall survival  Median progression free survival  Grade 3-5 adverse events  Disease control  Objective response rate  Time to progression  Duration of response  Post-progression survival	Overall survival  Median progression free survival  Grade 3-4 adverse events  Disease control  Objective response rate  Time to progression  Duration of response  Post-progression survival

Ongoing clinical trials	La Roche[14], 2020	Hack et al[15], 2020
Country of enrollment	Italy	170 sites in 25 countries (Asia)
Study design	Single-arm, multi-Center, randomized clinical control trial	Multi-center randomized open-label, clinical control trial
Study phase	IIIb	III
Study quality	NA (study is still ongoing)	NA (study is still ongoing)
Intervention	Atezolizumab plus bevacizumab  Dose: atezolizumab 1200 mg IV infusion q3w + bevacizumab 15 mg/kg IV Q3W	Atezolizumab plus bevacizumab  Dose: atezolizumab 1200 mg every 3 wk + bevacizumab 15 mg/ every 3 wk
Control	Standard of care  No specifications for control arm reported	Active surveillance
Number of patients	150	662
Intervention/control	Intervention not specified  Control: Not specified	Intervention 501  Control: 119
Median age (range)	Not reported	Not reported
Intervention/control	Study included individuals > 18 yr	Study included individuals > 18 yr
-Duration of follow-up in mo	Not reported	Intervention: 8.6 mo
Intervention/control		Control: 6.5 mo
Types of outcomes reported	Overall survival  Median progression-free survival  Grade 3-5 adverse events  Disease control  Objective response rate  Time to progression  Duration of response  Post-progression survival	Overall survival  Median progression-free survival  Grade 3 or 4 adverse events  Disease control
Data that could not be evaluated/ data missing	NA (study is still ongoing)	NA (study is still ongoing)

### Qualität der Studien:



**Figure 1** Traffic light plot showing the risk of bias of the two completed studies.

### Studienergebnisse:

Es werden nur die Ergebnisse der Studie Finn et al dargestellt, da die Vergleichstherapie der Studie Lee et al (Atezolizumab Mono) nicht zugelassen ist.

**Table 3 Summary of the efficacy and safety findings**

Ref.	Finn et al[12], 2020	
Schemes	Atezolizumab-bevacizumab combination therapy	Sorafenib monotherapy
Total patients	<i>n</i> = 336	<i>n</i> = 165
Primary efficacy outcomes		
Mortality		
<i>n</i> (%)	96 (28.6)	65 (39.4)
Two-tail <i>P</i> value	<i>P</i> = 0.0033	<i>P</i> = 0.0033
HR for disease progression, CI	0.59, 95% CI: 0.47-0.76	Not applicable
Two-tail <i>P</i> value	<i>P</i> < 0.001	
HR for death, CI	0.58, 95% CI: 0.42-0.79	NA
Two-tail <i>P</i> value	<i>P</i> < 0.001	
HR for progression-free survival, CI	NA	NA
Two-tail <i>P</i> value		
Secondary efficacy outcomes tumor survival and progression of disease		
Overall/survival rate, <i>n</i> (%)	<i>n</i> not explicitly reported	<i>n</i> not explicitly reported
<i>n</i> (%)	-67.2	-54.6
95% CI	61.3-73.1	45.2-64
Median overall survival in mo	Not estimable	13.2 mo
95% CI		(10.4 to not estimable)
6 mo overall survival rates		
95% CI	84.80%	72.20%
	80.9-88.7	80.9-88.7
12 mo overall survival rates	67.20%	54.60%
95% CI	61.3-73.1	45.2-64
Median progression-free survival (mo), (95% CI)	6.8 mo	4.3 mo
	(5.7-8.3)	(4.0-5.6)
Overall confirmed objective response		
<i>n</i> (%) as per RECIST 1.1		
95% CI	89 (27.3%)	19 (11.9%)
	(22.5-32.5)	(7.4-18)
Confirmed objective response-complete response as per RECIST 1.1, <i>n</i> (%)	18 (5.5)	0 (0)

Confirmed objective response-Partial response as per RECIST 1.1, <i>n</i> (%)	71 (21.8)	19 (11.9)
Stable disease <i>n</i> (%) as per RECIST 1.1	151 (46.3)	69 (43.4)
Progressive disease		
<i>n</i> (%) as per RECIST 1.1	64 (19.6)	39 (24.5)
Disease control rate, <i>n</i> (%)	240 (73.6)	88 (55.3)
Ongoing objective response at data cut off, <i>n</i> (%)	77/89 (86.5)	13/19 (68.4)
Safety outcomes (adverse events)		
Overall patients with an adverse event from any cause, <i>n</i> (%)	323 (98.2)	154 (98.7)
Treatment-related serious adverse events, <i>n</i> (%)	125 (38)	48 (30.8)
Treatment-related mortality	161 deaths (%)	
	It was not explicitly stated how many deaths there were in relation to treatment in either intervention or control arm <sup>1</sup>	
Adverse events leading to dose modifications, <i>n</i> (%)	163 (49.5)	95 (60.9)
Adverse events leading to withdrawal from any trial drug, <i>n</i> (%)	51 (15.5)	16 (10.3)
Number of participants with Grade 3 and above, <i>n</i> (%)	5-15 (4.6)	9 (5.8)

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In this review, findings confirm that atezolizumab/bevacizumab combination therapy can be an effective first-line treatment option to either sorafenib or atezolizumab monotherapy in patients with advanced HCC and non-decompensated liver disease. However, due to the small number of RCTs included, this systematic review may be considered insufficiently robust to provide strong recommendations. Consequently, further research and larger RCTs with cost-effectiveness analysis are necessary to validate our observations and identify the most efficacious and safe therapeutic regimen.

### 3.3 Leitlinien

**Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2024 [9,10].**

*Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)*

Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; S3-Leitlinie, Langversion 5.1

#### Zielsetzung/Fragestellung

Die interdisziplinäre S3-Leitlinie ist ein Instrument, um die Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms (HCC), (...) zu verbessern.

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: gültig bis zur nächsten Aktualisierung bzw. bis max. August 2024

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Update: Die Literatursuche, Evidenzbewertung und Erstellung der Evidenztabellen fand zwischen Juli 2023 und Januar 2024 statt.

##### LoE/GoR

- Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)

Tabelle 3: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)[1]

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
Wie verbreitet ist das Problem?	Lokale und aktuelle Zufallsstichprobe oder Zählung (Vollerhebung)	Systematische Übersichtsarbeit von Erhebungen, die auf die lokalen Umstände übertragen werden können**	Lokale Erhebung, die nicht auf einer Zufallsstichprobe basiert**	Fallserie**	Nicht anwendbar
Ist dieser diagnostische oder kontrollierende Test genau? (Diagnose)	Systematische Übersichtsarbeit von Querschnittstudien mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Einzelne Querschnittstudie mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Nicht konsekutive*** Studie oder Studie ohne angewandten Referenzstandard**	Fall-Kontroll-Studie oder Studie mit ungeeignetem oder nicht unabhängigem Referenzstandard**	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
Was würde passieren, wenn wir keine Therapie anwenden würden? (Prognose)	Systematische Übersichtsarbeit von Kohortenstudien, die Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung beobachten (Inception cohort study)	Einzelne Kohortenstudie von Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung (Inception cohort study)	Kohortenstudie oder Kontrollarm einer randomisierten Studie*	Fallserie oder Fall-Kontroll-Studie oder eine prognostische Kohortenstudie mit niedriger methodischer Qualität!***	Nicht anwendbar
Hilft dieses Vorgehen? (Nutzen der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien oder N-of-1-Studien†	Randomisierte Studie oder Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/Follow-up-Studie***	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischen Kontrollen**	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
Was sind häufige Nebenwirkungen?	Systematische Übersichtsarbeit von entweder randomisierten	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie	Kontrollierte Kohortenstudie/Follow-up-Studie (Post-Marketing-		

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
(Schaden der Intervention)	Studien oder eingebetteten Fall-Kontroll-Studien <sup>1</sup> oder N-von-1-Studie mit zur Fragestellung passenden Patienten oder beobachtende Studie mit dramatischen Effekten	mit dramatischen Effekten	Überwachung), mit ausreichender Fallzahl, um eine häufige Nebenwirkung zu identifizieren. Sollen Langzeitnebenwirkungen erfasst werden, muss das Follow-up ausreichend sein**		
Was sind seltene Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematischer Überblick über randomisierte Studien oder N-von-1-Studien	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten			
Ist dieser Früherkennungs-Test sinnvoll? (Screening)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien	Randomisierte Studie	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie**		

\* Level kann ggf. wegen der Studienqualität, wegen ausgedehnter Konfidenzintervalle (unpräzise Effektschätzer), Inkonsistenzen zwischen Studien, oder weil der absolute Effektwert sehr klein ist, sowie wegen mangelnder Übertragbarkeit (Fragestellung der Studie entspricht nicht der klinischen relevanten Frage) abgewertet werden. Eine Aufwertung des Evidenzlevels ist möglich bei großen oder sehr großen Effekten.  
 \*\* Grundsätzlich gilt: Ein systematischer Überblick ist immer besser als eine Einzelstudie.  
 \*\*\* Konsekutiver Einschluss = Patienten werden fortlaufend rekrutiert.  
 1 Zur Qualitätsbeurteilung kann u.a. das STROBE Statement verwendet werden: <http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-aims>.  
 2 Einzelpatientenstudien, bei denen die Patienten abwechselnd Intervention und Kontrollintervention erhalten.  
 3 Nachbeobachtungsstudie einer Population aus einem abgeschlossenen RCT.  
 4 Studie, bei der aus einer laufenden Kohortenstudie Fälle und Kontrollen gezogen werden.  
 Übersetzung des englischen Originaltextes von Dr. M. Nothacker, MPH (AWMF); Dr. M. Follmann, MPH, MSc (OL) und Dipl.-Soz.Wiss. T. Langer (OL)

- Schema der Empfehlungsgraduierung

**Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
<b>A</b>	Starke Empfehlung	soll
<b>B</b>	Empfehlung	sollte
<b>0</b>	Empfehlung offen	kann

**Tabelle 5: Konsensstärke**

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

## Empfehlungen

### Substanzen mit einem Wirksamkeitsnachweis in Phase III Studien für die Systemtherapie des HCC

3.66	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2024
Level of Evidence <b>1</b> ⊕⊕⊕⊖	<p>Für HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Child-Pugh-Stadium A), mit Fernmetastasen und/oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann, liegen Zulassungen aus Phase-III-Studien mit Wirksamkeitsnachweis vor, für</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Atezolizumab gegen PD-L1 und Bevacizumab gegen VEGF;</li> <li>• die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Durvalumab gegen PD-L1 und Tremelimumab gegen CTLA-4;</li> <li>• den PD-L1 Antikörper Durvalumab</li> <li>• Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Sorafenib und Lenvatinib, und für Regorafenib und Cabozantinib nach einer Vortherapie mit Sorafenib;</li> <li>• den VEGF-R2 Antikörper Ramucirumab für Patienten nach Sorafenib und einem Alpha-Fetoprotein-Wert von <math>\geq 400</math> ng/ml.</li> </ul>	
	<p>[379], [380], [381], [382], [383], [384], [385]</p> <p>1: - 2 (Oxford 2011) Erneute Recherche 2021, neue Literatur Facciorusso 2021, neue Literatur Abou-Alfa 2022</p>	
	Starker Konsens	

### Medikamentöse Erstlinien-Therapie des HCC

3.67	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>Eine Erstlinientherapie mit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab (A+B) oder mit Durvalumab und Tremelimumab (D+T) soll angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.</p> <p>Patienten mit Kontraindikationen für A+B und D+T soll eine Erstlinientherapie entweder mit Durvalumab als Monotherapie oder mit einem der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Lenvatinib oder Sorafenib angeboten werden.</p>	
Level of Evidence <b>2</b> ⊕⊕⊕⊖	<p>[379], [387], [381], [385]</p> <p>2: Erneute Recherche 2021, neue Literatur Facciorusso 2021, neue Literatur Abou-Alfa 2022</p>	
	Starker Konsens	

### Medikamentöse Therapie bei Leberzirrhose CHILD-Pugh B/C

3.68	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Einzelnen HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisierung, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und mit einem ECOG-Status von 0 - 1, kann eine Systemtherapie mit Sorafenib oder Lenvatinib angeboten werden.	
Level of Evidence <b>2</b>	[398], [399], [400], [401], [402], [403] 2: LoE 3 für Lenvatinib	
	Konsens	

3.69	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Für einzelne HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisierung, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und einem ECOG-Status von 0 - 1, kann eine Immuntherapie mit einem anti-PD-1-Antikörper angeboten werden.	
Level of Evidence <b>2, 3</b>	[399], [400], [398], [402], [401], [404], [391] 2: Yau 2022 3: Kudo 2021	
	Starker Konsens	

3.70	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh C sollte keine Systemtherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>5</b>	5: Nach ausführlicher Recherche, konnte keine ausreichende Datenlage zur Erstellung einer positiven Empfehlung gefunden werden.	
	Starker Konsens	

### Kombination von Systemtherapie mit lokoregionärer Therapie

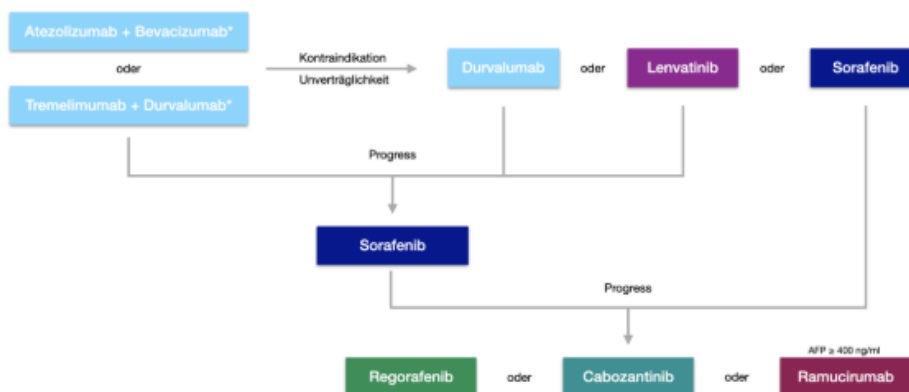
3.71	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2024
Level of Evidence <b>2, 3</b>	Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh A und BCLC B, die eine lokoregionäre Therapie erhalten, kann keine generelle Empfehlung für eine zusätzliche Systemtherapie aufgrund der aktuellen Datenlage erfolgen.	
	[411], [337], [412], [413], [414], [415], [416], [417], [418], [419] 3: neue Recherche Update 2024	
	Konsens	

Medikamentöse Therapie nach Versagen, Unverträglichkeit oder bei Kontraindikationen der Erstlinientherapie des HCC

3.72	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2024</b>
<b>EK</b>	Eine Systemtherapie mit einem zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitor soll nach Progress oder bei Unverträglichkeit von Atezolizumab und Bevacizumab bzw. Durvalumab +/- Tremelimumab angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.	
	Starker Konsens	
3.73	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2024</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei HCC-Patienten mit Tumorprogress unter einer Therapie mit Sorafenib, Child-Pugh-Stadium A und ECOG 0 - 1, soll eine weitere Systemtherapie angeboten werden. Hierfür stehen die beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Regorafenib und Cabozantinib oder bei einem Alpha-Fetoprotein-Wert von $\geq 400$ ng/ml der VEGFR2-Antikörper Ramucirumab zur Verfügung.	
Level of Evidence <b>2</b>	<a href="#">[383]</a> , <a href="#">[384]</a> , <a href="#">[429]</a>	
	Starker Konsens	

3.74	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2024</b>
<b>EK</b>	Bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und ECOG 0 - 1 mit Tumorprogress unter einer Therapie mit Lenvatinib soll eine weitere tumorspezifische Therapie angeboten werden.	
	Konsens	

Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen



\* Nach Leitlinie empfohlene zugelassene Möglichkeiten der Erstlinientherapie

Abbildung 4: Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen

<b>3.75</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2024</b>
<b>EK</b>	Die laufende Systemtherapie sollte nicht über einen radiologischen Progress hinaus fortgesetzt werden.  Die Toxizität der Therapie sollte engmaschig überwacht und berücksichtigt werden.	
	Konsens	
<b>3.76</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2024</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Einzelnen Immuntherapienaiven HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Stadium Child-Pugh A), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und für die keine zugelassene Therapie mehr zur Verfügung steht, kann eine Immuntherapie mit einem anti-PD-1-Antikörper angeboten werden.	
Level of Evidence <b>2, 3</b>	<a href="#">[430]</a> , <a href="#">[431]</a> , <a href="#">[432]</a> , <a href="#">[433]</a> , <a href="#">[434]</a> , <a href="#">[435]</a> 2: Yau 2022, Parikh 2021, Rao 2020, Finn 2020 3: Kudo 2022, He 2021	
	Konsens	

---

### **Cabibbo, G. et al., 2024 [3].**

Multidisciplinary treatment of hepatocellular carcinoma in 2023: Italian practice Treatment Guidelines of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), Italian Association of Medical Oncology (AIOM), Italian Association of Hepato-Bilio-Pancreatic Surgery (AICEP), Italian Association of Hospital Gastroenterologists (AIGO), Italian Association of Radiology and Clinical Oncology (AIRO), Italian Society of Pathological Anatomy and Diagnostic Cytology (SIAPeC-IAP), Italian Society of Surgery (SIC), Italian Society of Gastroenterology (SIGE), Italian Society of Medical and Interventional Radiology (SIRM), Italian Organ Transplant Society (SITO), and Association of Patients with Hepatitis and Liver Disease (EpaC) - **Part II - Non-surgical treatments.**

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

This report summarizes the recommendations of Clinical Practice Guidelines regarding non-surgical treatments of Hepatocellular Carcinoma (HCC).

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und 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:

- MEDLINE/Pubmed, Embase and Cochrane Library databases

## LoE/GoR

- GRADE / RoB

**Table 1**  
Graduation of certainty of Evidence [1].

Certainty of Evidence	Significance	Consequence
High	High degree of confidence in the results	It is very likely that the true treatment effect is similar to the estimated one
Moderate	Fair degree of confidence in the results	The true treatment effect is likely to be similar to the estimated one but there is the possibility that the effect is different
Low	Results not very credible	Confidence in the estimate of the effect is limited: the true effect could be substantially different from the estimated one
Very Low	Data examined totally unreliable	Confidence in the estimate of the effect is very limited: it is likely that the true effect is substantially different from the estimated one

## Empfehlungen

**Table 2**  
PICO questions, Recommendations, Certainty of evidence, and Strength of recommendation about non-Surgical treatment, of Clinical Practice Guidelines for the management of Hepatocellular Carcinoma (HCC).

PICO	Recommendation	Certainty of evidence	Strength of recommendation
1	In patients with compensated cirrhosis and single intermediate-sized (3.1–5 cm) unresectable HCC, is the combined treatment of percutaneous ablation + intra-arterial therapy versus ablation alone indicated?	Very low	Conditional against combined treatment
2	In patients with liver cirrhosis (maximum Child-Pugh score B7) with not transplantable, unresectable, multifocal HCC and without intrahepatic vascular invasion or extrahepatic tumor spread, is transarterial chemoembolization (TACE) with DC-beads indicated compared to conventional TACE?	Very low	Conditional for equivalence
3	In patients with HCC not eligible for surgical and/or ablative treatment, is treatment with TACE followed by radiotherapy rather than TACE alone indicated?	Low	Conditional in favor of TACE followed by radiotherapy
4	In patients with Child-Pugh class A cirrhosis and unresectable single $\leq 8$ cm or multifocal HCC, without ascites, portal invasion and extrahepatic tumor spread, transarterial radioembolization (TARE) is indicated compared to conventional transarterial chemoembolization (cTACE) or transarterial chemoembolization with microspheres (DEB-TACE)?	Very low	Conditional against TARE
5	In patients with compensated cirrhosis and HCC technically eligible (by size and number of lesions) for surgical treatment, but excluded from it due to contraindications, is the treatment with external (stereotactic) radiotherapy indicated compared to alternative therapies (thermal ablation, TACE, TARE or systemic therapy)?	Very low	Conditional in favor of radiotherapy
6	In Child-Pugh class A patients with intermediate or advanced BCLC stage HCC who are not eligible for surgical or loco-regional treatments (or in whom these approaches have failed), is systemic therapy with sorafenib/lenvatinib indicated instead of best supportive care (BSC)?	Sorafenib: high Lenvatinib: moderate	Strong in favor of systemic therapy
7	In Child-Pugh class A patients with intermediate or advanced BCLC stage HCC not eligible for surgical or loco-regional treatments (or in whom these approaches have failed), is treatment with lenvatinib indicated compared to sorafenib?	Moderate	Conditional for equivalence



8	In Child-Pugh B patients with intermediate or advanced BCLC stage HCC not eligible for surgical or loco-regional treatments, is the use of sorafenib or lenvatinib indicated instead of best supportive care?	In Child-Pugh B patients with intermediate or advanced stage HCC not eligible for surgical or loco-regional treatments, the panel suggests not using sorafenib or lenvatinib instead of BSC alone.	Low	Conditional against sorafenib/lenvatinib
9	In Child-Pugh class A patients with HCC progressing to sorafenib therapy, is a second-line treatment with regorafenib indicated instead of best supportive care?	For Child-Pugh class A patients with HCC progressing on sorafenib therapy, provided that they tolerated this treatment, the panel suggests using regorafenib instead of BSC.	Moderate	Conditional in favor of regorafenib
10	In Child-Pugh A patients with intermediate or advanced BCLC stage HCC not eligible for loco-regional treatments (or in whom these approaches have failed), progressing on or intolerant to sorafenib, and even in progression on post-sorafenib treatment, is cabozantinib indicated instead of best supportive care?	In Child-Pugh A patients with intermediate or advanced BCLC stage HCC not eligible for loco-regional treatment (or in whom this approach has failed), progressing on or intolerant to sorafenib, and even after failure of a post-sorafenib systemic therapy, the panel suggests using cabozantinib.	Moderate	Conditional in favor of cabozantinib
11	In Child-Pugh A patients with intermediate or advanced BCLC stage HCC not eligible for loco-regional treatments (or in whom these approaches have failed), progressing on or intolerant to sorafenib, and with alpha-fetoprotein $\geq 400$ ng/ml, is ramucirumab indicated instead of best supportive care?	In Child-Pugh A patients with intermediate or advanced BCLC stage HCC not eligible for loco-regional treatments (or in whom these approaches have failed), progressing on or intolerant to sorafenib, and with alpha-fetoprotein $\geq 400$ ng/ml, the panel suggests considering ramucirumab instead of best supportive care.	Low	Conditional in favor of ramucirumab
12	In Child-Pugh A patients with intermediate or advanced BCLC stage HCC not eligible for surgical or loco-regional treatments, is the atezolizumab + bevacizumab combination indicated as first-line systemic therapy compared to sorafenib?	In Child-Pugh A patients with intermediate or advanced BCLC stage HCC not eligible for surgical or loco-regional treatments, the panel suggests using the combination atezolizumab + bevacizumab as first-line systemic therapy.	High	Conditional in favor of atezolizumab + bevacizumab

**GRADE Working Group grades of evidence:**

**High certainty:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

**Moderate certainty:** 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 certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

**Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

---

## AHS, 2024 [2].

Alberta Health Services (AHS)

Hepatocellular Carcinoma; version 9

### Zielsetzung/Fragestellung

Management of HCC.

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: A formal review of the guideline will be conducted in 2025. If critical new evidence is brought forward before that time, however, the guideline working group members will revise and update the document accordingly.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and MEDLINE from 1990 forward.

- The 2023 update did not necessitate a full literature review; recommendations were modified based on a consensus discussion at the 2023 Annual Gastrointestinal Tumour Team Meeting.

## LoE/GoR

**Table 4. Strength of Recommendations**

Grade	Description of Recommendation Strength
A	Strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit.
B	Generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit.
C	Optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages.
D	Generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes.
E	Never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes.

## Empfehlungen

<b>Advanced Stage HCC</b>	<p><b>Patient Requirements:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Good performance status (ECOG 0 or 1).</li> <li>• Well-compensated liver function (Child-Pugh class A).</li> </ul> <p><b>Tumour Requirements:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disease ineligible for, or that progressed after, surgical or locoregional therapy.</li> </ul> <p><b>Goals:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To maintain or to improve the patient's quality of life (to control or to delay the onset of tumour-related symptoms).</li> <li>• To prolong survival, if possible.</li> </ul>
	<p><b>Recommendations:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>First-line treatment:</b> Atezolizumab-Bevacizumab<sup>50</sup>, Tremelimumab-Durvalumab<sup>51</sup> (STRIDE) or participation in a clinical trial, if available. Lenvatinib or sorafenib should be considered in patients ineligible for or who decline atezolizumab-bevacizumab or STRIDE [note Tremelimumab-Durvalumab (STRIDE) is not currently funded in Alberta].</li> <li>• <b>Second-line treatment:</b> For patients who received atezolizumab-bevacizumab or tremelimumab-durvalumab (STRIDE) first-line, second-line treatment should be lenvatinib or sorafenib, For patients who received lenvatinib or sorafenib first-line, second-line treatment should be regorafenib or cabozantinib.</li> <li>• <b>Third-line:</b> Regorafenib (if previously tolerated Sorafenib), Cabozantinib, or participation in a clinical trial<sup>51</sup>, if available. [Third line therapy is currently not funded in Alberta]</li> </ul> <p>Consider early referral to palliative care. Consider referral to dietician and for psychosocial support.</p> <p><b>First-line systemic therapy Child Pugh A</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imaging modality: CT chest, abdomen, and pelvis (triphase liver) or MRI liver and CT chest. Bone scan if clinically indicated.</li> <li>• Frequency: Every 3 months in the absence of clinical progression.</li> <li>• If not already completed, patients should be screened for hepatitis B/C. Consider a referral to Hepatology for patients with cirrhosis and HBV or HCV. There is evidence suggesting improved outcomes for patients with HCC in the setting of treatment of NAFLD/HBV/HCV cirrhosis.<sup>53</sup></li> </ul> <p><b>First-Line Systemic Therapy:</b></p> <p><b>Atezolizumab-Bevacizumab</b> (Type of recommendation: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate to high; Strength of recommendation: strong)<sup>50, 52</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atezolizumab-bevacizumab was compared to sorafenib in the open-label phase 3 IMbrave150 trial.<sup>50</sup> Hazard ratio for death was 0.58 (95%CI: 0.42-0.79; p&lt;0.001) in favor of atezolizumab-bevacizumab. Additionally, hazard ratio for disease progression or death was superior in the atezolizumab-bevacizumab arm (HR: 0.59; 95%CI: 0.47-0.76; p&lt;0.001). Overall survival at 12 months was 67% (95%CI: 61.3 to 73.1%) in the atezolizumab-bevacizumab arm compared to 54.6% (95%CI: 45.2-64.0%) in the sorafenib arm. An updated survival analysis showed median overall survival was 19.2 mo with atezolizumab-bevacizumab vs 13.4 months with sorafenib (HR, 0.66 [95% CI, 0.52, 0.85]; P=0.0009)<sup>53</sup></li> <li>• Grade 3 or 4 adverse events occurred in 56.5% of atezolizumab-bevacizumab patients (n=329) and 55.1% of the sorafenib patients (n=156). Grade 3 or 4 hypertension occurred in 15.2% of atezolizumab-bevacizumab group; however, other high-grade toxic effects were infrequent.</li> <li>• Treatment with Atezolizumab-Bevacizumab reduced the risk of deterioration in quality of life compared to sorafenib.<sup>54</sup></li> <li>• Patients had an ECOG of 0-1, no contraindications to immunotherapy and were not at risk for bleeding. An EGD is strongly recommended within 6 months prior to starting therapy and varices should be treated according to the standard practice<sup>55</sup> (especially if the transient elastography (FibroScan®) &gt;20 kPa or if the platelet count is &lt;150).<sup>56</sup> Patients with incompletely treated varices should not be treated with this combination.</li> </ul>

- Tremelimumab-Durvalumab (STRIDE)* Type of recommendation: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate to high; Strength of recommendation: strong)<sup>57</sup>
- Tremelimumab plus durvalumab in an infusion regimen termed STRIDE (Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab) were compared to durvalumab or sorafenib alone in the open-label, phase 3, HIMALAYA trial. Median OS was 16.4m (95%CI: 14.2-19.6) with STRIDE, and 13.8m (95%CI: 12.3-16.1) with sorafenib. Risk of death was lower with STRIDE compared to sorafenib; HR: 0.78(95%CI: 0.65-0.93; p=0.0035). Median PFS was not significantly different between treatment arms.
  - Grade 3/4 treatment-emergent adverse events occurred for 50.5% of patients with STRIDE, and 52.4% with sorafenib.

In those patients where Atezolizumab-Bevacizumab or STRIDE is not appropriate/contraindicated:

*Lenvatinib* (Type of recommendation: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate to high; Strength of recommendation: strong)

- Lenvatinib was shown to be non-inferior to sorafenib for overall survival in an open-label, phase 3, multicenter, non-inferiority trial in patients with unresectable hepatocellular carcinoma, who had not received treatment for advanced disease (median OS 13.6m lenvatinib vs 12.3m sorafenib, respectively, HR: 0.92, 95%CI: 0.79-1.06). Patients had Child Pugh A liver function, and ECOG 0-1.<sup>58</sup>
- It is worth noting that lenvatinib was superior to sorafenib in terms of progression-free survival (7.4m vs 3.7m, respectively, HR: 0.66, 95%CI: 0.57-0.77, p<0.001). Objective response rates were also higher in the lenvatinib group (24.1% vs. 9.2%, respectively, p<0.001).
- Treatment-related adverse events of grade 3 or higher occurred in 57% of patients treated with lenvatinib and 49% with sorafenib. Rates of hand-foot syndrome are lower in the lenvatinib arm compared to sorafenib arm. In the lenvatinib arm, the most common any-grade adverse events included hypertension (42%), diarrhea (39%), decreased appetite (34%), and decreased weight (31%).

or

ECOG 0-2 *Sorafenib* (Type of recommendation: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong)

- Represents an orally active inhibitor of multiple cell surface tyrosine kinases (e.g.: VEGFR, PDGFR- $\beta$ , c-kit, FLT3, RET) as well as downstream intracellular kinases (e.g.: Raf) involved in angiogenesis and tumour progression.
- Delays progression and improves overall survival when compared to placebo in two randomized, double blind, placebo-controlled, phase III trials.<sup>59, 60</sup>
- Hypothyroidism develops in 18% of patients within two to four months of starting Sorafenib. Obtain a baseline TSH and then monitor levels every six weeks.<sup>44, 61</sup>
- Increases the incidence of arterial thromboembolic events (1.4%, RR 3.03, p = 0.015).<sup>45</sup>

## Goals and Recommendations

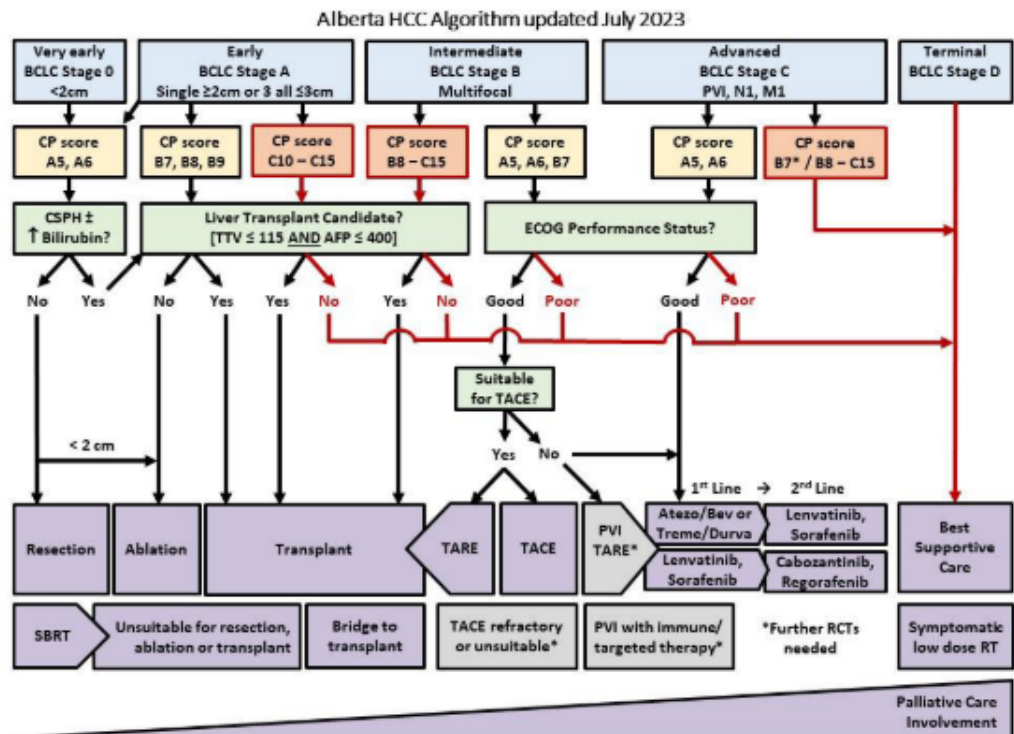
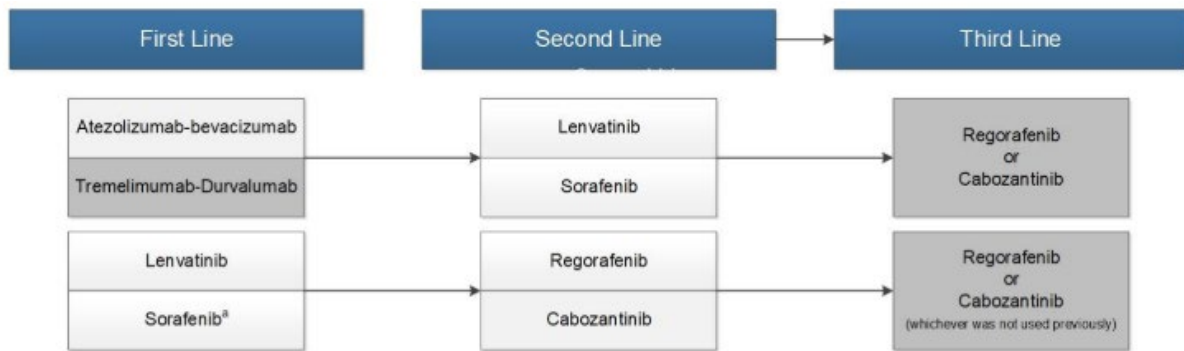


Figure 1. Alberta HCC Algorithm. Reproduced with permission from Dr. K. Burak.



**Figure 2.** Systemic Therapy for Advanced HCC.

Su GL et al., 2022 [15].

AGA clinical practice guideline on systemic therapy for hepatocellular carcinoma.

### Leitlinienorganisation/Fragestellung

Leitlinie der American Gastroenterological Association

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Überprüfung der Aktualität 3 Jahre nach Veröffentlichung

#### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) until December 4, 2020

#### LoE/GoR

- GRADE Methodik

**Table 1.** Interpretation of the Certainty in Evidence of Effects Using the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation Framework

Certainty	Description
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

## Empfehlungen

Recommendations	Strength of recommendation	Certainty of evidence
<p><b>1. First-line treatment for HCC in patients with preserved liver function</b></p> <p>In patients with HCC with preserved liver function not eligible for LRT or resection or with metastatic disease, the AGA suggests atezolizumab+bevacizumab over sorafenib.</p> <p><i>Comment: Gastrointestinal bleeding is a known adverse effect of bevacizumab and individuals should undergo endoscopic evaluation and treatment for esophageal varices before treatment.</i></p>	Conditional	Low
<p>In patients with HCC with preserved liver function not eligible for LRT or resection or with metastatic disease who are not candidates for treatment with atezolizumab+bevacizumab, the AGA suggests either lenvatinib or sorafenib over no systemic therapy.</p> <p><i>Comments: Patients who place a higher value on delayed radiologic disease progression and lower value on the increase in adverse events (both serious and leading to discontinuation of the drug) may reasonably choose lenvatinib over sorafenib. Patients who place a higher value on blood pressure control and a lower value on the adverse skin reactions would reasonably select sorafenib over lenvatinib. It should be noted that lenvatinib has not been studied in patients with invasion of the main portal vein and thus may not be appropriate for this population. Patients who place a higher value on the adverse events associated with sorafenib or lenvatinib and lower value on the reduction in mortality (2.8 mo for sorafenib, unknown for lenvatinib) may reasonably select no systemic therapy.</i></p>	Conditional	Low
<p><b>3. Systemic therapy for HCC in patients with poor liver function</b></p> <p>In patients with HCC with poor liver function not eligible for LRT or resection or with metastatic disease, the AGA suggests against routine use of sorafenib.</p> <p><i>Comment: Patients, particularly those who are not CTP C, who place a higher value on the uncertain reduction in mortality and lower value on the harms, may reasonably select to use sorafenib.</i></p>	Conditional	Very low

**Gordan JD et al., 2024 [7,14].**

*American Society of Clinical Oncology (ASCO)*

Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline Update.

### Zielsetzung/Fragestellung

To update an evidence-based guideline to assist in clinical decision-making for patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC).

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Keine formalen Konsensusprozesse; 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:

- ASCO convened an Expert Panel to update the 2020 guideline on systemic therapy for HCC. The panel updated the systematic review to include randomized controlled trials (RCTs) published through October 2023 and updated recommendations.
- Ten new RCTs were included.

### LoE

- Certainty of the evidence (ie, evidence quality) for each outcome was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool and elements of the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) quality assessment and recommendations development process.<sup>21</sup> To facilitate the quality assessment ratings, MAGICApp guideline development software was used; within this framework, outcomes from RCTs are rated high quality and can subsequently be downgraded as factors that affect quality (ie, certainty) are identified.<sup>22</sup>

21. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al (eds): Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ed 2). Chichester, UK, Wiley, 2019.

22. Brożek JL, Akl EA, Compalati E, et al: Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines part 3 of 3. The GRADE approach to developing recommendations. Allergy 66:588-595, 2011.

### GoR

- The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

## **Empfehlungen**

### First-Line Therapy

#### **Recommendation 1.1.**

- Atezolizumab 1 bevacizumab (atezo 1 bev) or durvalumab 1 tremelimumab (durva 1 treme) may be offered as first-line treatment for patients with Child-Pugh class A, and Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) 0-1 advanced HCC (Evidence quality: Moderate to High, Strength of recommendation: Strong).

#### *Qualifying statements*

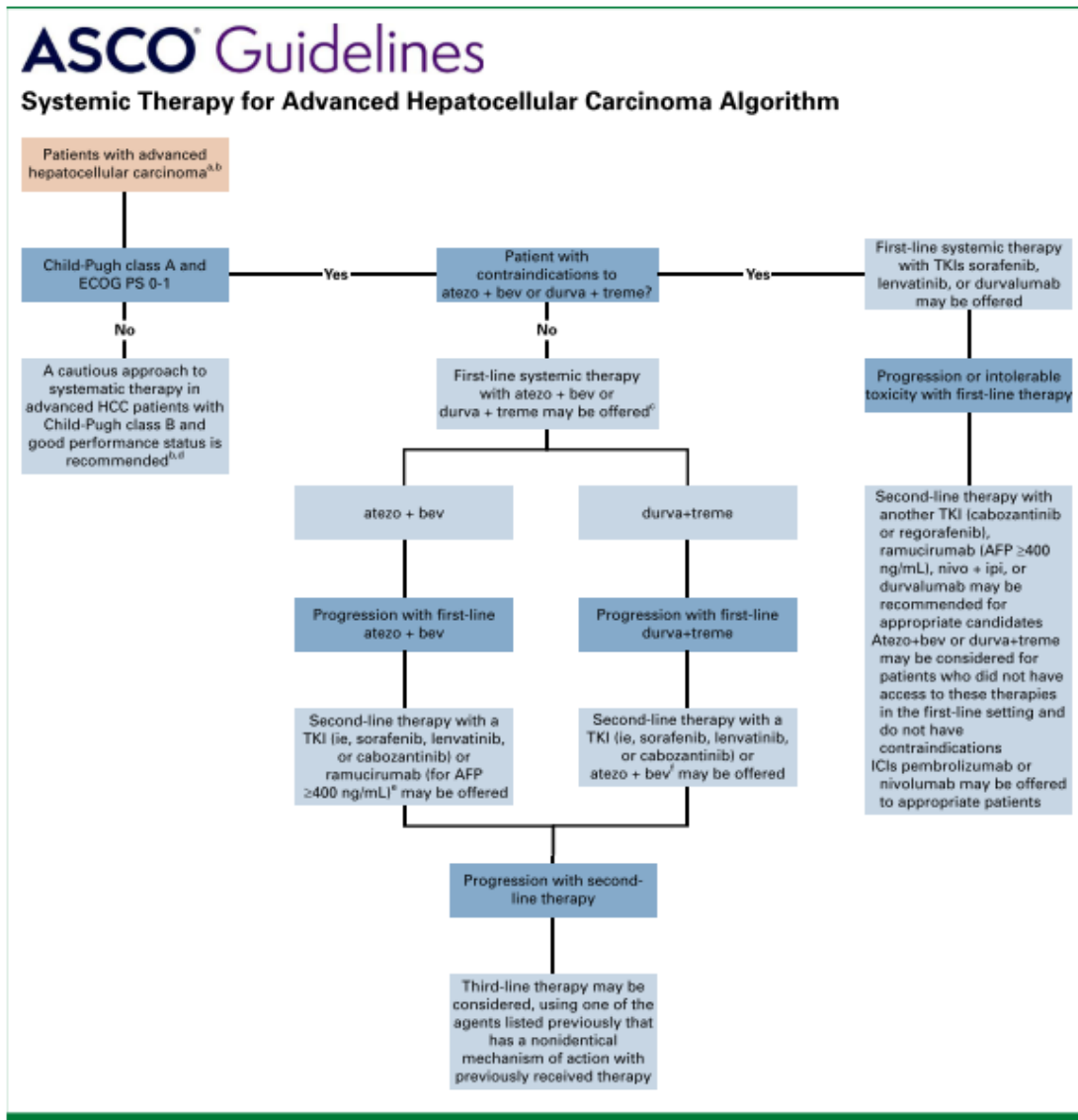
- For patients receiving atezo 1 bev, screening for and management of esophageal varices when present are recommended prior to initiation of therapy and according to institutional guidelines.
- The choice between treatment options in Recommendation 1.1 should be made through a discussion involving the physician and patient (and caregiver, where applicable), and should include factors such as medical history, toxicities associated with treatment, cost, goals of treatment, patient preference, and expected treatment benefit.
- When choosing between the two combination therapy options, consider risk of bleeding and thrombosis with the vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor bevacizumab.
- Patients with active or previously documented autoimmune disease should consider the risk of immunerelated adverse effects associated with atezo and durva 1 treme.

## Recommendation 1.2.

Where there are contraindications to atezo 1 bev or durva 1 treme, sorafenib, lenvatinib, or durvalumab may be offered as first-line treatment for patients with Child-Pugh class A, and ECOG PS 0-1 advanced HCC (Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong).

*Qualifying statements:*

- The choice between treatment options should take into account the factors listed in the second qualifying statement to Recommendation 1.1.



**FIG 2.** Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma algorithm. <sup>a</sup>The target population includes patients who are no longer candidates for surgical or liver-directed therapies, ie, patients with characteristics such as multifocal and/or infiltrative disease within the liver, vascular invasion, or extrahepatic spread. <sup>b</sup>Treatment options should be discussed within a multidisciplinary team. <sup>c</sup>Patients in the IMbrave150 trial of atezo + bev were required to have undergone esophagogastroduodenoscopy within 6 months of trial initiation and to have received treatment for esophageal varices when necessary. <sup>d</sup>Considerations include underlying liver function, bleeding risk, presence of portal hypertension, extent of extrahepatic spread, tumor burden, and major vascular invasion. <sup>e</sup>While there is currently no published evidence to support a recommendation for durva + treme, the ASCO Advanced HCC Expert Panel agreed that this option may be considered following first-line treatment with atezo + bev. <sup>f</sup>There are no data available to select patients for atezo + bev vs. second-line therapy with a TKI. AFP, alpha fetoprotein; atezo + bev, atezolizumab + bevacizumab; durva + treme, durvalumab + tremelimumab; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HCC, hepatocellular carcinoma; ICi, immune checkpoint inhibitor; nivo + ipi, nivolumab + ipilimumab; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2024) am 28.11.2024

#	Suchschritt
1	[mh "Liver Neoplasms"]
2	(hepatocarcinoma* OR (hepato NEXT carcinoma*) OR hepatoma* OR HCC):ti
3	(liver OR hepatic OR hepatocellular OR (hepato NEXT cellular) OR hepatobiliary OR (hepato NEXT biliary)):ti
4	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Nov 2019 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews und Leitlinien in PubMed am 28.11.2024

verwendeter Suchfilter für Systematic Reviews ohne Änderung:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

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

#	Suchschritt
	<b>Leitlinien</b>
1	liver neoplasms[mh:noexp] OR carcinoma, hepatocellular[majr]
2	hepatocarcinoma*[ti] OR hepato-carcinoma*[ti] OR hepatoma*[ti] OR HCC[ti]
3	liver[ti] OR hepatic[ti] OR hepatocellular[ti] OR hepato-cellular[ti] OR hepatobiliary[ti] OR hepato-biliary[ti]
4	tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti]
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2019/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

#	Suchschritt
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
	<b>Systematische Reviews</b>
10	"carcinoma, hepatocellular/therapy"[majr]
11	liver neoplasms/therapy[mh:noexp] OR liver neoplasms/surgery[mh:noexp] OR liver neoplasms/drug therapy[mh:noexp] OR liver neoplasms/radiotherapy[mh:noexp]
12	(#2 OR #5) 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]))
13	(#10 OR #11 OR #12) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
14	(#13) AND ("2019/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
15	(#14) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
16	(#15) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
17	(#16) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
	<b>Systematische Reviews ohne Leitlinien</b>
18	(#17) NOT (#9)

### **Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 03.12.2024**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
  
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Ahmed F, Onwumeh-Okwundu J, Yukselen Z, Endaya Coronel MK, Zaidi M, Guntipalli P, et al.** Atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib or atezolizumab alone for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review. *World J Gastrointest Oncol* 2021;13(11):1813-1832.
2. **Alberta Health Services (AHS).** Hepatocellular Carcinoma; version 9 [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2024. [Zugriff: 03.12.2024]. (Clinical practice guideline; GI-007). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi007-hepatocellular-carcinoma.pdf>.
3. **Cabibbo G, Daniele B, Borzio M, Casadei-Gardini A, Cillo U, Colli A, et al.** Multidisciplinary treatment of hepatocellular carcinoma in 2023: Italian practice treatment guidelines of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), Italian Association of Medical Oncology (AIOM), Italian Association of Hepato-Bilio-Pancreatic Surgery (AICEP), Italian Association of Hospital Gastroenterologists (AIGO), Italian Association of Radiology and Clinical Oncology (AIRO), Italian Society of Pathological Anatomy and Diagnostic Cytology (SIAPeC-IAP), Italian Society of Surgery (SIC), Italian Society of Gastroenterology (SIGE), Italian Society of Medical and Interventional Radiology (SIRM), Italian Organ Transplant Society (SITO), and Association of Patients with Hepatitis and Liver Disease (EpaC) - Part II - Non-surgical treatments. *Dig Liver Dis* 2024;56(3):394-405.
4. **Du S, Cao K, Wang Z, Lin D.** Clinical efficacy and safety of atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2023;102(23):e33852.
5. **Facciorusso A, Tartaglia N, Villani R, Serviddio G, Ramai D, Mohan BP, et al.** Lenvatinib versus sorafenib as first-line therapy of advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transl Res* 2021;13(4):2379-2387.
6. **Giri S, Angadi S, Vaidya A, Singh A, Roy A, Sundaram S.** Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib as first-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Hepatol* 2023;9(3):228-235.
7. **Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, Beal E, Finn RS, Gade TP, et al.** Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2024;42(15):1830-1850.
8. **Hu L, Zheng Y, Lin J, Shi X, Wang A.** Comparison of the effects of lenvatinib and sorafenib on survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2023;47(1):102061.
9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; S3-Leitlinie, Langversion 5.1 [online]. AWMF-Registernummer 032-053OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version\\_5/LL\\_Hepatozellul%C3%A4res\\_Karzinom\\_und\\_bili%C3%A4re\\_Karzinome\\_Langversion\\_5.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_5/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_5.1.pdf).
10. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; S3-Leitlinie, Leitlinienreport 5.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-053OL. Berlin

(GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 03.12.2023]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version\\_5/Hepatozellul%C3%A4res\\_Karzinom\\_und\\_bili%C3%A4re\\_Karzinome\\_Leitlinienreport\\_5.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_5/Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Leitlinienreport_5.0.pdf).

11. **Liu J, Yang L, Wei S, Li J, Yi P.** Efficacy and safety of atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023;149(17):16191-16201.
12. **Lu J, Lin X, Teng H, Zheng Y.** Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 2024;64(6):643-651.
13. **Luo J, Gao B, Lin Z, Fan H, Ma W, Yu D, et al.** Efficacy and safety of lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Front Oncol* 2022;12:1010726.
14. **Rose MG, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, Finn RS, Gade T, Kelley RK, et al.** Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO guideline update clinical insights. *JCO Oncol Pract* 2024;20(8):1035-1039.
15. **Su GL, Altayar O, O'Shea R, Shah R, Estfan B, Wenzell C, et al.** AGA clinical practice guideline on systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2022;162(3):920-934.
16. **Wang S, Wang Y, Yu J, Wu H, Zhou Y.** Lenvatinib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2022;14(22):5525.
17. **Zhu G, Zeng L, Yang L, Zhang X, Tang J, Pan Y, et al.** Is atezolizumab plus bevacizumab as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma superior to lenvatinib? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2024;80(10):1425-1434.

---

[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.2016.01.021>

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

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo