



IQWiG-Berichte – Nr. 1230

**Nivolumab
(Kolorektalkarzinom mit
MSI-H oder dMMR) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A21-99
Version: 1.0
Stand: 28.10.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nivolumab (Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.07.2021

Interne Auftragsnummer

A21-99

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Christoph Frank Dietrich, Bern

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Can Ünal
- Nadia Abu Rajab
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Annika Orland
- Regine Potthast
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Nivolumab, Ipilimumab, Kolorektale Tumoren, Nutzenbewertung, NCT02060188

Keywords

Nivolumab, Ipilimumab, Colorectal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02060188

| | | |
|-----------------|--|-----------|
| 3.2.5 | Jahrestherapiekosten..... | 31 |
| 3.2.6 | Versorgungsanteile | 32 |
| 4 | Zusammenfassung der Dossierbewertung..... | 33 |
| 4.1 | Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 33 |
| 4.2 | Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 33 |
| 4.3 | Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen..... | 35 |
| 4.4 | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 36 |
| 4.5 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 39 |
| 5 | Literatur | 40 |
| Anhang A | Suchstrategien..... | 45 |
| Anhang B | Studiencharakteristika der nicht randomisierten Vergleiche..... | 46 |
| Anhang C | Angaben zu Therapien zum Studienbeginn..... | 50 |
| Anhang D | Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)..... | 52 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab..... | 4 |
| Tabelle 3: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 8 |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab..... | 9 |
| Tabelle 5: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 21 |
| Tabelle 6: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 34 |
| Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 35 |
| Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr | 36 |
| Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. patientenindividuelle Therapie | 46 |
| Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – weitere Untersuchungen | 49 |
| Tabelle 11: Therapie zum Studienbeginn der Patientinnen und Patienten der Flatiron- Health-Datenbank | 50 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Propensity-Score-Grafik der IPTW-Analyse für den nicht randomisierten Vergleich der Studie CA209-6EP..... | 16 |
| Abbildung 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation..... | 23 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| 5-FU | 5-Fluorouracil |
| BRAF | Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B |
| CAPOX | Capecitabin + Oxaliplatin |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| dMMR | Mismatch-Reparatur-Defizienz |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EMA | European Medicines Agency |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| FOLFIRI | 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan |
| FOLFOX | 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| ICD-10 | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision) |
| IPD | individuelle Patientendaten |
| IPTW | Inverse Probability of Treatment Weighting |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KG | Körpergewicht |
| KRK | Kolorektalkarzinom |
| MID | Minimal important Difference |
| mKRK | metastasiertes Kolorektalkarzinom |
| MSI-H | hohe Mikrosatelliten-Instabilität |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| QLQ C30 | Quality of Life Questionnaire – Core 30 |
| RAS | Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SAP | statistischer Analyseplan |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMD | standardisierte Mittelwertdifferenz |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| UE | unerwünschtes Ereignis |
| UICC | Union for International Cancer Control |
| VAS | visuelle Analogskala |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| VEGF | vaskulär-endothelialer-Wachstumsfaktor |
| VEGFR | vaskulär-endothelialer-Wachstumsfaktorrezeptor |
| ZfKD | Zentrum für Krebsregisterdaten |

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.07.2021 übermittelt.

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

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.07.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (im Folgenden Nivolumab + Ipilimumab) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Mikrosatelliten-instabilem (MSI) oder Mismatch-Reparaturmechanismus defizientem (dMMR) kolorektalen Karzinom, das nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationstherapie fortgeschritten ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|--|--|
| Erwachsene mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie ^b | <p>patientenindividuelle Therapie^{c, d} in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch anti-VEGF und anti-VEGFR Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab^e ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab ▪ Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab ▪ 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab ▪ Capecitabin ± Bevacizumab ▪ Irinotecan als Monotherapie ▪ Panitumumab als Monotherapie^e ▪ Cetuximab als Monotherapie^e ▪ Trifluridin / Tipiracil ▪ Irinotecan + Cetuximab^e ▪ Encorafenib + Cetuximab^f |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. eine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt. c. Auf eine FOLFIRI basierte Therapie in der Erstlinie sollte eine FOLFOX basierte Therapie in der Zweitlinie und auf eine FOLFOX basierte Therapie in der Erstlinie eine FOLFIRI basierte Therapie in der Zweitlinie folgen. d. Regorafenib ist derzeit in Deutschland außer Vertrieb und stellt daher zum jetzigen Zeitpunkt keine Therapieoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz wird Mitomycin ebenfalls nicht als geeignete Therapieoption im Rahmen der antineoplastischen Therapie nach Maßgabe des Arztes erachtet. e. nur für Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp f. nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E Mutation</p> <p>BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RAS: Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog; VEGF: vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor</p> | |

Der pU benennt eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Fachinformationen als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA. Dabei bezieht er sich auf die zuvor am 25.08.2020 festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, die die Therapieoptionen Irinotecan + Cetuximab sowie Encorafenib + Cetuximab nicht beinhaltete. Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung ohne relevante Konsequenz.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab in Übereinstimmung mit dem pU keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) für den Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU identifiziert auch für einen adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator keine geeigneten Studien.

Für die Nutzenbewertung zieht der pU maßgeblich die Studie CA209-6EP heran. Es handelt sich dabei um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien (nicht randomisierte retrospektive Studie). Dieser beruht auf den Daten zu Nivolumab + Ipilimumab aus einer prospektiven Kohortenstudie (Kohorte 2 der Studie CA209-142) und Daten der Flatiron-Health-Datenbank zur Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie untersucht explizit den Endpunkt Gesamtüberleben.

Für Aussagen zu weiteren Endpunktkategorien (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) legt der pU Vorher-nachher-Vergleiche der prospektiven Kohortenstudie CA209-142 (Kohorte 2) mit Nivolumab + Ipilimumab vor. Für Aussagen zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen betrachtet der pU einen deskriptiven Vergleich, indem er zu 4 verschiedenen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf frei verfügbare Studiendaten zurückgreift. Die daraus erhaltenen Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pU den Daten zu Nivolumab + Ipilimumab aus der oben genannten Studie CA209-142 (Kohorte 2) gegenüber.

Keine der vom pU vorgelegten Studien oder Auswertungen sind geeignet, einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie, abzuleiten.

Studie CA209-6EP – Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien für den Endpunkt Gesamtüberleben

Bei der Studie CA209-6EP handelt es sich um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien bestehend aus Daten zu Nivolumab + Ipilimumab aus einer prospektiven Kohortenstudie (Kohorte 2 der Studie CA209-142) und Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank zur Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für diese Studie hat der pU ein Studienprotokoll und einen statistischen Analyseplan (SAP) verfasst, jedoch erfolgte kein Eintrag in einem Studienregister. Einen Studienbericht legt der pU nicht vor. Die nachfolgenden Angaben zu dieser Studie beschränken sich auf die Angaben des pU in Modul 4 O des Dossiers.

Insgesamt ist die Studie CA209-6EP nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Dies ist maßgeblich begründet durch folgende Punkte:

- Die im Datensatz verfügbaren Angaben zu den vom pU als relevant identifizierten Confoundern sind unvollständig, das führt z. T. zur Nichtberücksichtigung relevanter Confounder, ohne dass der pU daraus Konsequenzen zieht.
- Die eingeschlossenen Patientenpopulationen weisen hinsichtlich der erhobenen Confounder eine ausgeprägte Strukturungleichheit auf, die mittels Confounder-Adjustierung nicht hinreichend ausgeglichen werden kann.
- Die Informationsbeschaffung des pU zur Identifizierung von relevanten Confoundern (Störgrößen) ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Ergebnisse sicherzustellen.

Ergebnisse zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Für Aussagen zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zieht der pU die nicht kontrollierte, prospektive Phase II-Kohortenstudie CA209-142 (explizit die Kohorte 2) heran. Der pU stellt anhand von Vorher-nachher-Vergleichen die Anteile von Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung bzw. Verbesserung um eine Minimal important Difference (MID) von 7, 10 und 15 Punkten im Vergleich zum Studienbeginn dar. Hierbei ist zu sehen, dass in Endpunkten der krankheitsbezogenen Symptomatik, Fatigue und Schmerz, sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Rollenfunktion und kognitive Funktion, ein höherer Anteil an Patientinnen und Patienten eine Verschlechterung im Laufe der Studie mit einer MID von 10 erfahren haben.

In dieser Studie erfolgte kein Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie CA209-142 ist daher für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet.

Vergleich mit einzelnen Armen von RCTs

Der pU führt für die Endpunktkategorie Verträglichkeit keinen Confounder-adjustierten Vergleich wie für den Endpunkt Gesamtüberleben durch. Um die Schadensaspekte der Intervention mit Nivolumab + Ipilimumab abschätzen zu können, sucht er stattdessen nach RCTs, in denen einer oder mehrere Arme der vom G-BA vorgeschriebenen Therapieoptionen entsprachen. Dabei beschränkt er sich auf die 4 häufigsten Therapien, die in der Flatiron-Health-Kohorte verabreicht wurden. Die Informationsbeschaffung erfolgte nicht systematisch, und ist daher nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Eine Dokumentation der Suchstrategie legt der pU nicht vor. Zudem ist die Beschränkung auf die 4 häufigsten Therapien in der Kohorte aus der Flatiron-Health-Datenbank nicht adäquat. Davon unabhängig lassen sich bei einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien Aussagen wegen der großen Unsicherheit nur bei Vorliegen großer Effekte ableiten. Diese liegen jedoch nicht vor. Auch eine Vergleichbarkeit der Therapien hinsichtlich Nebenwirkungen im Sinne einer Äquivalenz lässt sich auf dieser Basis nicht ableiten.

Zusammenfassung

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Mikrosatelliteninstabilem (MSI) oder Mismatch-Reparaturmechanismus defizientem (dMMR) kolorektalen Karzinom, das nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationstherapie fortgeschritten ist. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab.

Tabelle 3: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|---|
| Erwachsene mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie ^b | patientenindividuelle Therapie ^{c, d} in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch anti-VEGF und anti-VEGFR Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab^e ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab ▪ Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab ▪ 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab ▪ Capecitabin ± Bevacizumab ▪ Irinotecan als Monotherapie ▪ Panitumumab als Monotherapie^e ▪ Cetuximab als Monotherapie^e ▪ Trifluridin / Tipiracil ▪ Irinotecan + Cetuximab^e ▪ Encorafenib + Cetuximab^f | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. eine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt.</p> <p>c. Auf eine FOLFIRI basierte Therapie in der Erstlinie sollte eine FOLFOX basierte Therapie in der Zweitlinie und auf eine FOLFOX basierte Therapie in der Erstlinie eine FOLFIRI basierte Therapie in der Zweitlinie folgen.</p> <p>d. Regorafenib ist derzeit in Deutschland außer Vertrieb und stellt daher zum jetzigen Zeitpunkt keine Therapieoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz wird Mitomycin ebenfalls nicht als geeignete Therapieoption im Rahmen der antineoplastischen Therapie nach Maßgabe des Arztes erachtet.</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E Mutation</p> <p>BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RAS: Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog; VEGF: vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor</p> | | |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (im Folgenden Nivolumab + Ipilimumab) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Mikrosatelliten-instabilem (MSI) oder Mismatch-Reparaturmechanismus defizientem (dMMR) kolorektalen Karzinom, das nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationstherapie fortgeschritten ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|--|--|
| Erwachsene mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie ^b | <p>patientenindividuelle Therapie^{c, d} in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch anti-VEGF und anti-VEGFR Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab^e ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab ▪ Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab ▪ 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab ▪ Capecitabin ± Bevacizumab ▪ Irinotecan als Monotherapie ▪ Panitumumab als Monotherapie^e ▪ Cetuximab als Monotherapie^e ▪ Trifluridin / Tipiracil ▪ Irinotecan + Cetuximab^e ▪ Encorafenib + Cetuximab^f |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. eine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt. c. Auf eine FOLFIRI basierte Therapie in der Erstlinie sollte eine FOLFOX basierte Therapie in der Zweitlinie und auf eine FOLFOX basierte Therapie in der Erstlinie eine FOLFIRI basierte Therapie in der Zweitlinie folgen. d. Regorafenib ist derzeit in Deutschland außer Vertrieb und stellt daher zum jetzigen Zeitpunkt keine Therapieoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz wird Mitomycin ebenfalls nicht als geeignete Therapieoption im Rahmen der antineoplastischen Therapie nach Maßgabe des Arztes erachtet. e. nur für Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp f. nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E Mutation</p> <p>BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RAS: Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog; VEGF: vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor</p> | |

Der pU benennt eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Fachinformationen als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei bezieht er sich auf die vom G-BA am 25.08.2020 festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Im Verlauf der Nutzenbewertung hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst und die Therapieoptionen Irinotecan + Cetuximab sowie Encorafenib + Cetuximab als zusätzliche Optionen aufgenommen. Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung ohne relevante Konsequenz.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Nivolumab + Ipilimumab (Stand zum 14.06.2021)
- bibliografische Recherchen zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 13.06.2021)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 13.06.2021)
- Suchen auf der Internetseite des G-BA zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 14.06.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 13.06.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 13.06.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 14.06.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 23.08.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Direkter Vergleich

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab in Übereinstimmung mit dem pU keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) für den Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Adjustierter indirekter Vergleich

Der pU identifiziert auch für einen adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator keine geeigneten Studien.

Weitere Untersuchungen

Für die Nutzenbewertung zieht der pU maßgeblich die Studie CA209-6EP heran. Es handelt sich dabei um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien (nicht randomisierte retrospektive Studie). Dieser beruht auf den patientenindividuellen Daten zu Nivolumab + Ipilimumab aus einer prospektiven Kohortenstudie (Kohorte 2 der Studie CA209-142) und patientenindividuellen Daten der Flatiron-Health-Datenbank zur Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie untersucht explizit nur den Endpunkt Gesamtüberleben.

Für Aussagen zu weiteren Endpunktkategorien (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) legt der pU Vorher-nachher-Vergleiche der prospektiven Kohortenstudie CA209-142 (Kohorte 2) mit Nivolumab + Ipilimumab [3-5] vor. Für Aussagen zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen betrachtet der pU einen deskriptiven Vergleich, indem er zu 4 verschiedenen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf frei verfügbare Studiendaten zurückgreift. Die daraus erhaltenen Daten stellt der pU den Daten zu Nivolumab + Ipilimumab aus der oben genannten Studie CA209-142 (Kohorte 2) gegenüber.

Keine der vom pU vorgelegten Studien oder Auswertungen ist geeignet, einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie, abzuleiten. Dies wird in den nachfolgenden Abschnitten erläutert.

Es ist darauf hinzuweisen, dass durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU eine zusätzliche Untersuchung zu Nivolumab + Ipilimumab identifiziert wurde (Studie NIPICOL). Der pU hat diese Studie zwar identifiziert, aber aus seinem Studienpool ausgeschlossen. Der Ausschluss dieser Studie ist nicht schlüssig. Dies wird in Abschnitt 2.3.1.4 erläutert.

2.3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

2.3.1.1 Studie CA209-6EP –Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Bei der Studie CA209-6EP handelt es sich um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien bestehend aus patientenindividuellen Daten zu Nivolumab + Ipilimumab aus einer prospektiven Kohortenstudie (Kohorte 2 der Studie CA209-142) und patientenindividuellen Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank zur Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für diese Studie hat der pU ein Studienprotokoll und einen statistischen Analyseplan (SAP) verfasst, jedoch erfolgte kein Eintrag in einem Studienregister.

Einen Studienbericht legt der pU nicht vor. Die nachfolgenden Angaben zu dieser Studie beschränken sich auf die Angaben des pU in Modul 4 O des Dossiers.

Insgesamt ist die Studie CA209-6EP jedoch nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Dies ist maßgeblich begründet durch folgende Punkte:

- Die Informationsbeschaffung des pU zur Identifizierung von relevanten Confoundern (Störgrößen) ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Ergebnisse sicherzustellen.
- Die im Datensatz verfügbaren Angaben zu den vom pU als relevant identifizierten Confoundern sind unvollständig, das führt z. T. zur Nichtberücksichtigung relevanter Confounder, ohne dass der pU daraus Konsequenzen zieht.
- Die eingeschlossenen Patientenpopulationen weisen hinsichtlich der erhobenen Confounder eine ausgeprägte Strukturungleichheit auf, die mittels Confounder-Adjustierung nicht hinreichend ausgeglichen werden kann.

Die vom pU vorgelegte Studie CA209-6EP wird im Folgenden beschrieben und es wird detailliert begründet, warum die Auswertungen keine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen. Weitere Informationen zu den Studiencharakteristika sind in Anhang B dargestellt.

Datenquellen für die Studie CA209-6EP

Der pU legt dar, dass über eine systematische Recherche keine geeigneten interventionellen klinischen Studien für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs mit einem Brückenkomparator identifiziert werden konnte. Daher hat der pU eine eigene Studie aufgesetzt, in der der Komparator-Arm aus individuellen Patientendaten (IPD) aus der Flatiron-Health-Datenbank zusammengestellt und gegen die Daten aus der Studie CA209-142 verglichen wurde. Dieser so aufgestellte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien beschränkt sich auf den Endpunkt Gesamtüberleben, für den nach Angaben des pU in beiden Datenquellen vollständig erhobene Daten vorliegen. Die Angaben zu Nebenwirkungen können aus Sicht des pU in der Studie CA209-6EP mangels verfügbarer geeigneter Registerdaten nicht beurteilt werden.

Die vom pU für die Studie CA209-6EP verwendeten Studien und Datenquellen sowie die daraus herangezogenen Patientenpopulationen werden im Folgenden beschrieben.

Studie CA209-142 (Datenquelle für den Interventionsarm der Studie CA209-6EP)

Die noch laufende Studie CA209-142 ist eine offene, nicht kontrollierte, prospektive Phase II-Kohortenstudie mit insgesamt 7 Kohorten. Eingeschlossen waren Erwachsene mit metastasiertem oder rezidivierendem Kolorektalkarzinom (mKRR), deren Krankheit nach oder während einer fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie fortgeschritten war (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Performance Status ≤ 1), oder die eine Intoleranz

gegenüber dieser Therapie entwickelt haben. In den 7 Kohorten wird die Gabe von Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit verschiedenen anderen Wirkstoffen untersucht. Der pU betrachtet für die Studie CA209-6EP ausschließlich die Kohorte 2, in der die Patientinnen und Patienten nach mind. 1 Vortherapie Nivolumab + Ipilimumab erhielten.

Die Patientinnen und Patienten erhielten für 4 Zyklen alle 3 Wochen 3 mg / kg Körpergewicht (KG) Nivolumab (i. v.) gefolgt von 1 mg / kg KG Ipilimumab (i. v.) und anschließend alle 2 Wochen 3 mg / kg KG Nivolumab (i. v.) (Tabelle 10). Die Behandlung erfolgte bis zum Krankheitsprogress, Toxizität oder Rückzug der Einwilligung. Die Dosierung von Nivolumab in der Monotherapiephase weicht von den Vorgaben der Fachinformation ab, die eine KG-unabhängige Dosierung von 240 mg alle 2 Wochen vorsehen [6]. Diese Abweichung wird von der European Medicines Agency (EMA) als vertretbar bewertet [7].

Der primäre Endpunkt der Studie ist die objektive Ansprechrates bewertet durch die Prüferärztin oder den Prüferarzt. Weitere, patientenrelevante Endpunkte sind das Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs). Die europäische Zulassung wurde basierend auf Daten eines Datenschnitts am 19.02.2019 ergänzt um Ergebnisse aus einem aktualisierten Datenschnitt von Oktober 2020 erteilt [7]. Der pU legt im Dossier Daten des zuletzt aktualisierten Datenschnitts von Oktober 2020 vor.

Für die Studie CA209-6EP berücksichtigt der pU alle Patientinnen und Patienten der Kohorte 2 der Studie CA209-142, die 119 Patientinnen und Patienten mit lokal erfasstem dMMR / MSI-H-Status umfasst.

Flatiron-Health-Datenbank (Datenquelle für den Vergleichsarm der Studie CA209-6EP)

Der pU extrahiert aus der Flatiron-Health-Datenbank die Daten für erwachsene Patientinnen und Patienten (ECOG \leq 1) mit dMMR und / oder MSI-H mKRK, die mindestens 1 Vortherapie mit einem Fluoropyrimidin kombiniert mit Oxaliplatin oder Irinotecan erhalten haben und in der folgenden Therapielinie eine Standardchemotherapie bekommen hatten (siehe Tabelle 9).

Der pU verweist auf die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegte patientenindividuelle Therapie und gibt an, diese Vergleichstherapien durch Extraktion entsprechender Patientendaten aus der Flatiron-Health-Datenbank umgesetzt zu haben. Der pU stellt in Modul 4 O eine Liste der angewendeten Wirkstoffe (ausführliche Erläuterung siehe weiter unten im Text) dar.

Die vom pU aus der Flatiron-Health-Datenbank retrospektiv extrahierten Daten beziehen sich auf Patientinnen und Patienten, bei denen die Diagnose der Erkrankung zwischen Januar 2013 und Januar 2021 erfolgte.

Gemäß den Angaben des pU im Dossier wurden die Patientinnen und Patienten für den Endpunkt Gesamtüberleben bis zum Tod, letztes Kontaktdaten oder Behandlung mit einer immunonkologischen oder experimentellen Therapie beobachtet.

Für die Studie CA209-6EP schließt der pU aus der Flatiron-Health-Datenbank eine den oben aufgeführten Kriterien entsprechende Kohorte von 146 Patientinnen und Patienten ein.

Confounder: Identifizierung, Vollständigkeit und Adjustierung in der Studie CA209-6EP

Da in nicht randomisierten Studien die notwendige Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht gewährleistet ist, müssen Gruppenunterschiede bei möglichen Confoundern (Störgrößen), d. h. Faktoren, die sowohl mit der Behandlung als auch mit Endpunkten in Beziehung stehen und somit die Schätzung des Behandlungseffekts verfälschen können, in der Schätzung berücksichtigt werden. Voraussetzung dafür ist zunächst, dass relevante Confounder systematisch identifiziert werden. Anschließend muss sichergestellt werden, dass der verwendete Datensatz die notwendigen Angaben zu den identifizierten Confoundern enthält. Darauf basierend ist dann mittels geeigneter Adjustierungsmethoden (z. B. Propensity-Score-Gewichtung) ein möglicher verzerrender Effekt von Confoundern adäquat zu berücksichtigen.

Für die primäre Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben wendet der pU eine Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)-Methode auf Basis des Propensity Scores an.

Als Sensitivitätsanalysen stellt der pU einen nicht adjustierten Vergleich per univariatem Regressionsmodell, ein multivariates Regressionsmodell unter Verwendung der vom pU ermittelten Confounder als Kovariablen, ein Propensity Score Matching sowie eine IPTW-Complete-Cases-Analyse (unter ausschließlicher Berücksichtigung derjenigen Patientinnen und Patienten, für die vollständige Angaben zu den Confoundern vorliegen) dar. Die IPTW-Analyse, den nicht adjustierten Vergleich und das Propensity Score Matching berechnet er darüber hinaus für den Endpunkt Gesamtüberleben auch ohne Zensurierung der Patientinnen und Patienten mit immunonkologischer Folgetherapie. Die nicht adjustierten Berechnungen des pU sind schon allein aufgrund der vorliegenden Situation einer nicht randomisierten Studie nicht dazu geeignet, eine Aussage abzuleiten, und können daher nur als Ausgangspunkt der Beurteilung des Gesamtüberlebens dienen.

Im Folgenden werden das Vorgehen des pU sowie die Mängel bezüglich der Identifizierung, Vollständigkeit und Adjustierung der Confounder, die zum Ausschluss der Studie CA209-6EP führen, beschrieben.

Identifizierung von Confoundern in der Studie CA209-6EP

Der pU gibt an, für die Studie CA209-6EP eine systematische Literaturrecherche zur Identifikation indirekter Vergleiche bzw. Netzwerk-Metaanalysen im Anwendungsgebiet mKRK durchgeführt und hierdurch die aus seiner Sicht relevanten Confounder identifiziert zu haben.

Die Informationsbeschaffung des pU zur Suche nach Confoundern (Anhang 4 G2 des Dossiers) ist jedoch nicht geeignet, die Vollständigkeit der Ergebnisse sicherzustellen. Dies liegt unter

anderem daran, dass der pU den nicht sachgerechten Ausschlussgrund „systematische Literaturrecherchen“ benannt hat, die potenziell auch Beobachtungsstudien berücksichtigen, welche wichtige Quellen für die Identifizierung der relevanten Confounder sind. Weiterhin ist die Zusammensetzung des Studienpools des pU nicht nachvollziehbar, da nicht alle Studien die Ein- und Ausschlusskriterien in Gänze erfüllen. So wurden bspw. die beiden Beobachtungsstudien Fujii 2019 [8] und Quan 2017 [9] eingeschlossen, obwohl der pU diesen Studientyp als Ausschlussgrund formuliert hat.

Vollständigkeit der relevanten Confounder

Die Wahl der relevanten Confounder (Störgrößen) ist für die adäquate Adjustierung und Auswertung nicht randomisierter Vergleiche von grundlegender Bedeutung.

In Anhang 4 G des Dossiers beschreibt der pU, dass seine systematische Literaturrecherche 13 Publikationen ergeben hat, in denen indirekte Vergleiche mit Confounder-Adjustierung durchgeführt wurden. Nach Angaben des pU basieren 6 der 13 Publikationen auf klinischen Studien, die anderen 7 Publikationen beziehen sich auf retrospektive Patienteninformationen aus klinischen Datenbanken.

Der pU legt dar, von den über die systematische Literaturrecherche identifizierten Confoundern nur diejenigen für den Propensity Score in der Studie CA209-6EP zu berücksichtigen, die in mindestens 3 Publikationen genannt werden. Durch dieses Vorgehen ergeben sich 9 potenzielle Confounder. Von diesen 9 Confoundern berücksichtigt der pU jedoch 3 Confounder nachträglich nicht: Dies ist zum einen der Confounder „Region“. Er begründet dies damit, dass alle Patientinnen und Patienten aus der Flatiron-Health-Datenbank aus den USA kommen. Zum anderen betrifft es die beiden Confounder „Anzahl der metastatischen Stellen / Organe“ und „primäre Tumorresektion“. Diese konnten aus Sicht des pU nicht berücksichtigt werden, da zu diesen in der Flatiron-Health-Datenbank keine Angaben verfügbar waren. Somit verbleiben zunächst 6 Confounder.

In Modul 4 O, Abschnitt 4.2.5.6 des Dossiers legt der pU dar, dass er zusätzlich zu den aus der systematischen Literaturrecherche identifizierten auch die im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA als relevant eingestuften Confounder für den Propensity Score des indirekten Vergleichs in der Studie CA209-6EP verwendet [10]. Das Vorgehen des pU führt zu insgesamt 10 Confoundern, die er für den Propensity Score heranzieht.

Das Vorgehen des pU bei der Wahl der relevanten Confounder ist in mehrfacher Hinsicht nicht sachgerecht. So begründet er nicht, warum potenzielle Confounder, die in weniger als 3 vom pU identifizierten Publikationen genannt werden, nicht berücksichtigt werden, bzw. aus Sicht des pU nicht relevant sind. Diese scheinbar willkürlich gesetzte Grenze kann zum Ausschluss potenziell relevanter Confounder führen. Ein Hinweis dafür ist, dass bspw. 2 der vom pU zusätzlich aufgenommenen Confounder (Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B (BRAF)-Mutationsstatus, Abstammung) auch durch die systematische Recherche des pU identifiziert, aber in ≤ 2 Publikationen erwähnt wurden.

Aus der Nichtberücksichtigung der vom pU als relevant identifizierten Confoundern „Anzahl der metastatischen Stellen / Organe“, „primäre Tumorresektion“ sowie „Region“ zieht der pU keine Konsequenzen. Dies ist nicht sachgerecht, da somit nicht adressiert wird, welchen möglichen Einfluss die fehlenden Angaben zu relevanten Confoundern auf die Ergebnissicherheit und die beobachteten Effekte des Endpunkts Gesamtüberleben der Studie CA209-6EP haben. Es fehlt zum Beispiel eine Abschätzung, wie sich eine fehlende Adjustierung für potenziell relevante Confounder auf die Effektschätzung dieses Endpunkts auswirken könnte und bei welchem Ausmaß eines beobachteten Effekts noch eine hinreichend sichere Aussage, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, möglich ist.

Nicht ausreichende Überlappung des Propensity Scores der zu vergleichenden Gruppen

In der vom pU als primäre Analyse herangezogenen IPTW-Analyse (und auch der IPTW-Complete-Cases-Analyse) wird nach Propensity Scores gewichtet, die auf den von ihm berücksichtigten Confoundern beruhen. Voraussetzung für die Anwendung der Methode ist eine ausreichende Überlappung, gemessen am Propensity Score der gegenübergestellten Kohorten (Kohorte 2 der Studie CA209-142 und der Kohorte aus der Flatiron-Health-Datenbank) [11].

In der Propensity-Score-Grafik der IPTW-Analyse zeigt sich jedoch, dass sich die beiden Populationen diesbezüglich deutlich voneinander unterscheiden (Abbildung 1). Dies bedeutet, dass die 2 zu vergleichenden Interventionen in völlig unterschiedlichen Patientenpopulationen eingesetzt werden. Die Ergebnisse dieser Analyse sind daher nicht verwertbar und können zur Beantwortung der ursprünglichen Fragestellung nicht herangezogen werden [12]. Gleiches zeigt sich über die Propensity-Score-Grafik für die IPTW-Complete-Cases-Analyse.

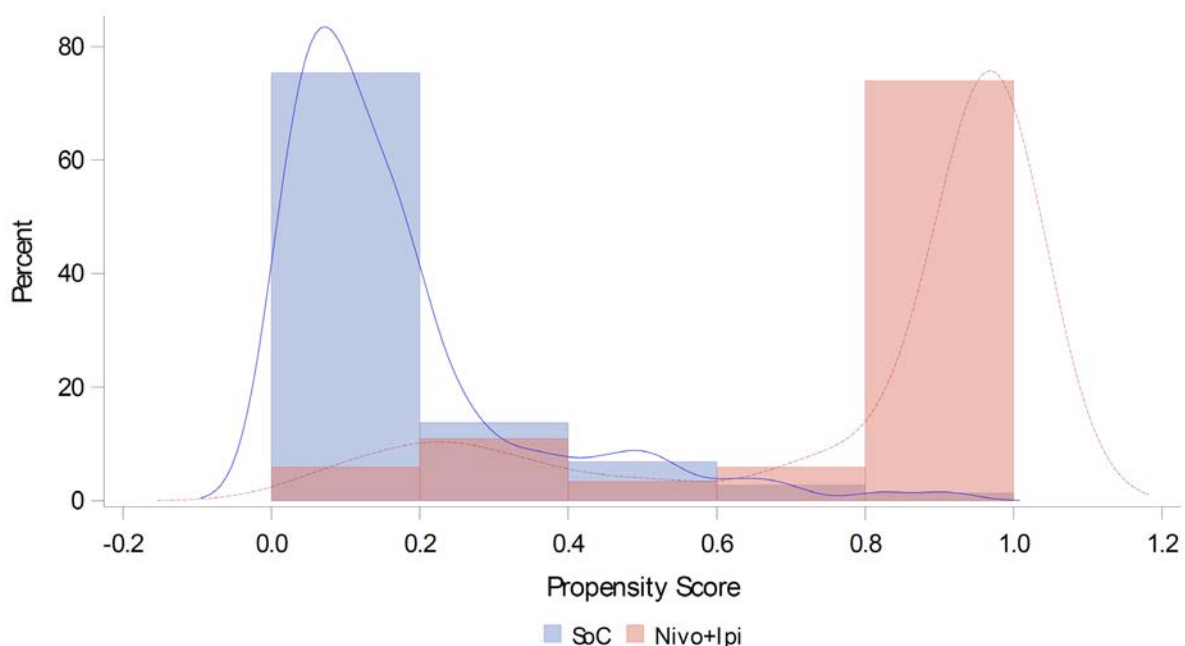


Abbildung 1: Propensity-Score-Grafik der IPTW-Analyse für den nicht randomisierten Vergleich der Studie CA209-6EP

Bei einer nicht ausreichenden Überlappung der zu vergleichenden Gruppen ist auch die Anwendung eines Regressionsmodells nicht sinnvoll. Ein Regressionsmodell würde in diesem Fall mit Extrapolationen arbeiten, die nicht valide sind, da Zusammenhänge auf Bereiche übertragen werden, in denen gar keine Beobachtungen vorliegen [13]. Damit liefert auch die multiple Regression des pU, in der auf die finale Confounderliste adjustiert wird, kein belastbares Ergebnis.

Beim Propensity Score Matching wird zwar eine gute Überlappung der verglichenen Populationen erreicht, es bleiben jedoch jeweils nur 29 Patientinnen und Patienten in jeder Kohorte übrig. Für diese liefert der pU keine Patientencharakteristika, sodass nicht beurteilt werden kann, welche Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingehen und für welche Population Aussagen zum Zusatznutzen möglich wären. Davon unabhängig ist in dieser Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben zu beobachten.

Zusammenfassung

Zusammenfassend werden wesentliche Aspekte zum Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien (nicht randomisierte retrospektive Studie) [11] nicht berücksichtigt, weshalb die vom pU zur Studie CA209-6EP vorgelegten Auswertungen keinen adäquaten Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen.

Weitere Mängel der Studie CA209-6EP

Sachgerechte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt an, aus der Flatiron-Health-Datenbank die Daten derjenigen Patientenpopulation zu extrahieren, die die vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie erhalten haben. Eine Auflistung der vom pU dabei betrachteten Wirkstoffe legt der pU in Modul 4 O vor. Daraus geht hervor, dass 39 der 146 (26,7 %) vom pU als relevante Kohorte identifizierten Patientinnen und Patienten eine von der Festlegung des G-BA abweichende Therapieoption erhalten haben (Tabelle 11). Unter den abweichend eingesetzten Therapieoptionen befinden sich sowohl Kombinationen aus zugelassenen als auch solche aus nicht für die Indikation mKRK zugelassenen Wirkstoffen (Daratumumab, Lenalidomid, Binimetinib oder Vemurafenib). Auch das in Deutschland nicht vertriebene und derzeit keine Therapieoption darstellende Regorafenib kam bei 5 (3,4 %) Patientinnen und Patienten zum Einsatz. Für die aus dem Propensity Score Matching resultierende Population fehlen darüber hinaus Angaben zu den eingesetzten Therapien, sodass hier die Möglichkeit besteht, dass die Anteile der nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden Therapien sogar höher sind.

Für die verbleibenden, der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden Wirkstoffe kann zudem auf Basis der vorliegenden Angaben nicht geprüft werden, inwieweit diese entsprechend der jeweiligen Fachinformationen verabreicht wurden.

Insgesamt ist somit fraglich, ob in der Studie CA209-6EP eine sachgerechte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt ist.

Zeitpunkt der Erstellung des statistischen Analyseplans

Der pU beschreibt wesentliche Aspekte und Analysemethoden der Studie CA209-6EP in einem Studienprotokoll und SAP. Auch bei retrospektiven Studiendesigns sollte die Erstellung dieser Dokumente ohne Kenntnis der Daten erfolgen. Das Studienprotokoll ist jedoch auf den 12.03.2021 datiert. Da somit beide vom pU herangezogenen Datenschnitte vor der Erstellung des Studienprotokolls liegen, ist fraglich, ob das Studienprotokoll und der SAP ohne Kenntnis der Daten erstellt wurden.

2.3.1.2 Vorher-nachher-Vergleiche der Studie CA209-142

Für Aussagen zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zieht der pU die nicht kontrollierte, prospektive Phase II-Kohortenstudie CA209-142 (explizit die Kohorte 2) heran (siehe Abschnitt 2.3.1.1). In dieser wurden Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) sowie der allgemeine Gesundheitszustand mit EQ-5D visuelle Analogskala (VAS) erhoben. Der pU führt Vorher-nachher-Vergleiche auf Basis der Studie CA209-142 durch, indem er die Anteile der Patientinnen und Patienten mit einer Minimal important Difference (MID) von 7, 10 bzw. 15 Punkten für die einzelnen Endpunkte des EORTC QLQ-C30 sowie der EQ-5D VAS sowohl bezüglich einer Verbesserung als auch einer Verschlechterung im Vergleich zum Studienbeginn berechnet.

Die vom pU herangezogenen Vorher-nachher-Vergleiche zur Beurteilung der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind nicht geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens, da sie keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben.

2.3.1.3 Vergleich mit einzelnen Armen von RCTs

Der pU führt – anders als für den Endpunkt Gesamtüberleben – für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen keinen Confounder-adjustierten Vergleich durch. Der pU begründet dies damit, dass der Großteil der IPD in der Flatiron-Health-Datenbank aus onkologischen Kliniken stammt und somit Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen nicht so systematisch wie in klinischen Studien erhoben wurden.

Um dennoch einen Überblick über die Nebenwirkungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erhalten, greift der pU auf frei verfügbare Studiendaten zurück. Hierzu zieht der pU die 4 häufigsten Therapien heran, die bei den Patientinnen und Patienten aus der Flatiron-Health-Datenbank eingesetzt wurden. Dies entspricht einem Gesamtanteil von 39,7 % der vom pU betrachteten Flatiron-Health-Kohorte.

Für diese 4 Therapien führt der pU eine gezielte bibliografische Recherche sowie eine Suche nach Studien im Anwendungsgebiet in Studienregistern und auf der G-BA-Website durch, wobei er nicht zwischen MSI-H und Nicht-MSI-H differenziert.

Über diesen Weg identifiziert der pU folgende 4 Studien:

- ML18147 (Arm: 5-Fluorouracil [5-FU] + Folinsäure + Oxaliplatin [FOLFOX] + Bevacizumab **oder** 5-FU + Folinsäure + Irinotecan [FOLFIRI] + Bevacizumab je nach vorheriger Therapie) [14];
- RAISE (Arm: FOLFIRI) [15];
- ECOG E3200 (Arm: FOLFOX + Bevacizumab) [16]
- CRYSTAL (Arm: FOLFIRI + Cetuximab) [17].

Die Angaben zu den Gesamtraten der UEs, schwerwiegenden UEs (SUEs), schweren UEs (CTCAE ≥ 3) sowie UEs, die zum Therapieabbruch führten, aus den jeweiligen Armen dieser 4 Studien stellt der pU den Daten der Studie CA209-142 (Kohorte 2) deskriptiv gegenüber. Aus dieser Gegenüberstellung folgert der pU, dass die Nebenwirkungen von Nivolumab + Ipilimumab insgesamt vergleichbar mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die Informationsbeschaffung erfolgte nicht systematisch, und ist daher nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Eine Dokumentation der Suchstrategie legt der pU nicht vor. Zudem ist die Beschränkung auf die 4 häufigsten Therapien in der Kohorte aus der Flatiron-Health-Datenbank nicht adäquat, zumal diese nur etwa 40 % der Therapieoptionen in dieser Kohorte ausmachen und somit die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umfassend widerspiegeln. Außerdem gibt es in jeder dieser 4 Studien weitere potenziell der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden Arme, die der pU unbegründet von seiner Betrachtung ausschließt.

Davon unabhängig lassen sich bei einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien Aussagen wegen der großen Unsicherheit nur bei Vorliegen großer Effekte ableiten. Diese liegen jedoch nicht vor. Auch eine Vergleichbarkeit der Therapien hinsichtlich Nebenwirkungen im Sinne einer Äquivalenz lässt sich auf dieser Basis nicht ableiten.

Aus den genannten Gründen ist der vom pU vorgelegte deskriptive Vergleich nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen.

2.3.1.4 Ausschluss der Studie NIPICOL unklar

Bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pUs für Nivolumab + Ipilimumab wurde die Studie NIPICOL [18-20] identifiziert.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine 1-armige, offene Phase II-Studie, die in 8 Zentren in Frankreich durchgeführt wurde. Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten (ECOG \leq 1) mit histologisch bestätigtem mKRK und lokal bestimmter MSI-H / dMMR eingeschlossen, die eine nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1-Kriterien messbare Erkrankung aufwiesen.

Die Patientinnen und Patienten wurden für 4 Zyklen alle 3 Wochen mit 3 mg / kg KG Nivolumab (i. v.) gefolgt von 1 mg / kg KG Ipilimumab (i. v.) und anschließend alle 2 Wochen für maximal 20 Infusionen mit 3 mg / kg KG Nivolumab (i. v.) behandelt.

Primärer Endpunkt war die Krankheitskontrollrate nach 12 Wochen gemessen nach RECIST 1.1 sowie dem für Immuntherapeutika modifizierten iRECIST. Als patientenrelevante Endpunkte wurden Gesamtüberleben und UEs erhoben.

Abgesehen von Unterschieden u. a. im primären Endpunkt und der vorgesehenen Dauer der Behandlung sind die Studien NIPICOL und die vom pU herangezogene Zulassungsstudie CA209-142 in ihren Charakteristika sehr ähnlich.

Aus Modul 4 O ist ersichtlich, dass der pU die Studie NIPICOL bei seiner Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU Clinical Trials Register identifiziert, jedoch wegen fehlender Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten ausgeschlossen hat. Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben und UEs wurden jedoch vor dem Datum der Recherche des pU veröffentlicht [18]. Somit ist der Ausschlussgrund des pU nicht sachgerecht. Da aber der pU insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung der Nutzenableitung vorlegt, bleibt dies ohne Konsequenz.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie fortgeschritten ist. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| Erwachsene mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie ^b | patientenindividuelle Therapie ^{c,d} in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch anti-VEGF und anti-VEGFR Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab^e ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab ▪ Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab ▪ 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab ▪ Capecitabin ± Bevacizumab ▪ Irinotecan als Monotherapie ▪ Panitumumab als Monotherapie^e ▪ Cetuximab als Monotherapie^e ▪ Trifluridin / Tipiracil ▪ Irinotecan + Cetuximab^e ▪ Encorafenib + Cetuximab^f | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. eine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt.</p> <p>c. Auf eine FOLFIRI basierte Therapie in der Erstlinie sollte eine FOLFOX basierte Therapie in der Zweitlinie und auf eine FOLFOX basierte Therapie in der Erstlinie eine FOLFIRI basierte Therapie in der Zweitlinie folgen.</p> <p>d. Regorafenib ist derzeit in Deutschland außer Vertrieb und stellt daher zum jetzigen Zeitpunkt keine Therapieoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz wird Mitomycin ebenfalls nicht als geeignete Therapieoption im Rahmen der antineoplastischen Therapie nach Maßgabe des Arztes erachtet.</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E Mutation</p> <p>BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RAS: Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog; VEGF: vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor</p> | | |

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Kolorektalkarzinom (KRK) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Nivolumab. Demnach ist Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung des mKRK mit dMMR oder MSI-H bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert [6].

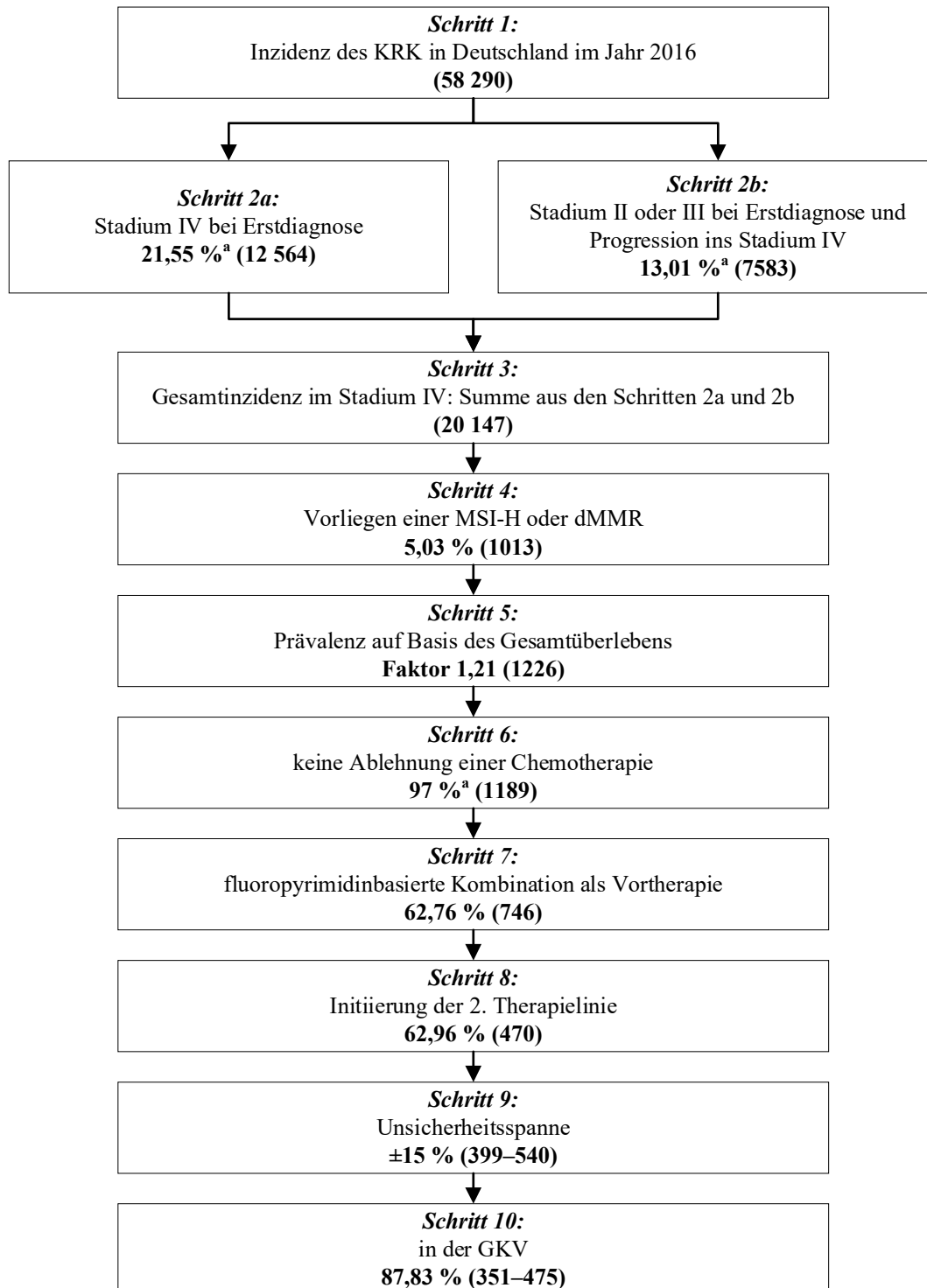
In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. eine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach wirksameren und sichereren Therapievarianten, die idealerweise die Tumorresistenz der dMMR-/MSI-H-Tumoren umgehen und das Überleben der Patientinnen und Patienten verlängern können.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 2 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



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

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KRK: Kolorektalkarzinom;

MSI-H: hohe Mikrosatelliten-Instabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Inzidenz des KRK in Deutschland im Jahr 2016

Der pU zieht eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. aus dem Jahr 2019 [21] heran. Hieraus verwendet er die für das Jahr 2016 angegebenen Neuerkrankungszahlen des KRK (Frauen: 25 990; Männer: 32 300), die auf den Diagnosecodes C18 bis C20 (C18: Bösartige Neubildung des Kolons; C19: Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang; C20: Bösartige Neubildung des Rektums) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), basieren. Es ergibt sich somit in Summe eine Anzahl von 58 290 inzidenten Patientinnen und Patienten mit KRK.

Schritt 2a: Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit Metastasen als Patientinnen und Patienten im Stadium IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) [22].

Der in Schritt 1 genannten Quelle [21] entnimmt der pU, dass sich in den Jahren 2015 bis 2016 bei Erstdiagnose 21 % der Patientinnen und 22 % der Patienten mit KRK und vorliegenden Stadienangaben (also exklusive Fälle ohne Stadienangaben) im Stadium IV befanden. Der pU multipliziert diese geschlechtsspezifischen Anteilswerte mit den geschlechtsspezifischen Anzahlen aus Schritt 1. Dies entspricht der Multiplikation des gewichteten Mittelwerts von 21,55 % (eigene Berechnung) mit dem Ergebnis aus Schritt 1.

Schritt 2b: Patientinnen und Patienten im Stadium II oder III bei Erstdiagnose und mit Progression ins Stadium IV

Für die Patientinnen und Patienten, die sich bei Erstdiagnose im Stadium II befinden, entnimmt der pU der in Schritt 1 genannten Quelle [21] Anteilswerte von 30 % (Patientinnen) und 28 % (Patienten). Dies entspricht einer Anzahl von 16 841 Patientinnen und Patienten im Stadium II bei Erstdiagnose. Für diese Patientinnen und Patienten veranschlagt der pU einen Anteilswert von 14,77 % für die Progression ins Stadium IV. Laut pU stellt dies den Mittelwert, gewichtet nach Patientenzahlen, aus mehreren Quellen [23-26] mit Auswertungen von Daten im Zeitraum der Jahre 1982 bis 2014 dar.

Für die Patientinnen und Patienten, die sich bei Erstdiagnose im Stadium III befinden, entnimmt der pU der in Schritt 1 genannten Quelle [21] einen Anteilswert von 30 % sowohl für Patientinnen als auch für Patienten. Dies entspricht einer Anzahl von 17 487 Patientinnen und Patienten im Stadium III bei Erstdiagnose. Für diese Patientinnen und Patienten veranschlagt der pU – entsprechend dem Vorgehen zu Stadium II und den dazu genannten Quellen [23-26] – einen Anteilswert von 29,14 % für die Progression ins Stadium IV.

Von den 58 290 Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 liegt insgesamt laut pU eine Progression von Stadium II oder III ins Stadium IV bei 7583 Patientinnen und Patienten (13,01 %; eigene Berechnung) vor.

Schritt 3: Gesamtinzidenz im Stadium IV

Mittels Addition der Ergebnisse aus den Schritten 2a und 2b schätzt der pU eine Gesamtinzidenz von 20 147 Patientinnen und Patienten im Stadium IV.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit einer MSI-H oder mit einer dMMR

Für das Vorliegen einer MSI-H oder dMMR veranschlagt der pU einen Anteilswert von 5,03 %. Laut pU stellt dies den Mittelwert, gewichtet nach Patientenzahlen, aus mehreren Quellen [27-31] mit Auswertungen vom Jahr 1999 oder früher bis spätestens zum Jahr 2017 dar.

Schritt 5: Prävalenz auf Basis des Gesamtüberlebens

Für Patientinnen und Patienten mit mKRK und MSI-H veranschlagt der pU ein medianes Gesamtüberleben von 14,51 Monaten. Dies stellt den Mittelwert, gewichtet nach Patientenzahlen, aus mehreren Quellen [28,29,31-33] mit Auswertungen vom Jahr 2002 oder früher bis spätestens zum Jahr 2017 dar.

Der pU rechnet die Angabe von 14,51 Monaten in 1,21 Jahre um und multipliziert diesen Wert mit dem Ergebnis aus Schritt 4.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten, die eine Chemotherapie nicht ablehnen

Der pU führt eine Sekundärquelle von Frenkel aus dem Jahr 2013 [34] an, der für Krebspatientinnen und -patienten, die eine Chemotherapie ablehnen, ein Anteil von 3 % bis 19 % zu entnehmen ist. Der pU veranschlagt die untere Grenze (3 %). Dies entspricht einem Anteilswert von 97 % (eigene Berechnung) ohne Ablehnung einer Chemotherapie.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit fluoropyrimidinbasierter Kombination als Vortherapie

Der pU zitiert einen Abstrakt zu einem Symposiumsbeitrag von Knopf et al. (2013) [35], dem er die Verteilung von Therapieregimen in der Erstlinie bei Patientinnen und Patienten mit mKRK entnimmt, die im Zeitraum der Jahre 2004 bis 2011 diagnostiziert wurden. Laut pU lag bei 669 von 1066 (62,76 %) der Patientinnen und Patienten eine fluoropyrimidinbasierte Kombinationstherapie mit Oxaliplatin oder Irinotecan bzw. mit Bevacizumab vor.

Schritt 8: Patientinnen und Patienten mit Initiierung der 2. Therapielinie

Für die Initiierung der 2. Therapielinie veranschlagt der pU einen Anteilswert von 62,96 %. Dies stellt den ungewichteten Mittelwert aus mehreren Quellen [35-37] mit Auswertungen vom Jahr 2003 bis zum Jahr 2015 dar.

Schritt 9: Unsicherheitsspanne

Der pU erachtet eine Spanne von $\pm 15\%$ als plausibel, um Unsicherheiten angemessen zu berücksichtigen.

Schritt 10: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,83 % [38,39] ermittelt der pU eine Anzahl von 351 bis 475 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Methodisch ist es jedoch nicht in Gänze nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sowie weitere relevante Aspekte werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritten 2a & 2b: Stadien II bis IV bei Erstdiagnose

Der Quelle [21] ist zu entnehmen, dass für nahezu 30 % der in den Jahren 2015 bis 2016 erfassten Erstdiagnosen keine Stadienangaben vorlagen. Diese Fälle wurden bei der zugrunde gelegten Verteilung ausgeschlossen. Es ist unklar, inwieweit für die Stadien II bis IV die geschlechtsspezifischen Anteilswerte von denjenigen abweichen, die der pU veranschlagt (21 % bzw. 22 %), wenn die Patientinnen und Patienten ohne Stadienangaben berücksichtigt werden.

Zu Schritt 2b: Progression ins Stadium IV

Die Angaben des pU implizieren, dass er die von ihm veranschlagten mittleren Anteilswerte für die Progression von Stadium II (14,77 %) bzw. III (29,14 %) ins Stadium IV für einen Zeitraum von 1 Jahr veranschlagt. Den vom pU angeführten Quellen [23-26] sind jedoch Beobachtungszeiträume von 19,3 Monaten [23] bis im Mittel 5,5 Jahren [24] zu entnehmen. Zusätzlich weist die Spanne der Anteilswerte (8,05 % bis 24,68 % für die Progression von Stadium II und 22,78 % bis 54,55 % für die Progression von Stadium III; eigene Berechnungen auf Basis von [23-26]) darauf hin, dass sie in relevantem Maße in Abhängigkeit der Patientencharakteristika und / oder Beobachtungszeiträume variieren können. Dies wird auch dadurch gestützt, dass den Quellen mit ähnlichen Beobachtungszeiträumen teilweise deutlich unterschiedliche Anteilswerte zu entnehmen sind. Daraus ergibt sich eine Unsicherheit.

Der pU berücksichtigt die Progression innerhalb eines Zeitraums von 19,3 Monaten bis 5,5 Jahren (siehe oben). Bei einer längeren Beobachtungszeit kann die Anzahl der Patientinnen und Patienten abweichen.

Zu Schritt 4: Vorliegen einer MSI-H oder einer dMMR

Aus den vom pU angeführten Quellen [27-31] sind für das Vorliegen einer MSI-H oder einer dMMR Anteilswerte von 3,74 % bis 7,45 % (eigene Berechnungen) als Spanne abzuleiten. Dieser – relativ betrachtet – bedeutsame Unterschied (etwa die Hälfte bzw. das Doppelte des jeweils anderen Werts) weist darauf hin, dass der Anteilswert in relevantem Maße in Abhängigkeit der Patientencharakteristika variieren kann. Es wäre daher – der Kritik zu Schritt

2b entsprechend – angemessener gewesen, statt eines gewichteten Mittelwerts (laut pU 5,03 %) eine Spanne der Anteilswerte zu veranschlagen.

Zu Schritt 5: Prävalenz auf Basis des Gesamtüberlebens

Der pU zieht zur Schätzung der Prävalenz das mediane Gesamtüberleben heran. Es ist unklar, inwieweit das mittlere Gesamtüberleben (arithmetisches Mittel) davon abweicht und geeigneter wäre. Zusätzlich ist aus den vom pU angeführten Quellen [28,29,31-33] ein medianes Gesamtüberleben von 10,2 bis 17,6 Monaten zu entnehmen, sodass es wegen der zu den Schritten 2b und 4 genannten Gründe angemessener gewesen wäre, statt eines gewichteten Mittelwerts (14,51 Monate) eine Spanne der Werte zu veranschlagen. Beispielsweise wegen der eingeschränkten Aktualität der Daten und einer Veränderung der Versorgung kann der wahre Wert inzwischen jedoch auch außerhalb der Spanne liegen.

Zu Schritt 6: keine Ablehnung einer Chemotherapie

Die vom pU für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Chemotherapie nicht ablehnen, angeführte Quelle [34] bezieht sich auf die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit Krebs. Es ist unklar, inwieweit der Anteilswert spezifisch für Patientinnen und Patienten mit mKRK und mit einer MSI-H oder mit einer dMMR abweicht.

Zu Schritt 7: fluoropyrimidinbasierte Kombination als Vortherapie

Es ist unklar, weshalb der pU ausschließlich Daten zur Erstlinientherapie im metastasierten Stadium berücksichtigt und somit andere Therapielinien unberücksichtigt lässt. Darüber hinaus kann der Anteil der Patientinnen und Patienten mit fluoropyrimidinbasierter Kombination als Vortherapie wegen der eingeschränkten Aktualität der Daten und einer Veränderung der Versorgung inzwischen abweichen.

Zu Schritt 8: Initiierung der 2. Therapielinie

Das Vorgehen des pU, die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Zweitlinientherapie einzuschränken, ist für die untere Grenze vertretbar. Es fallen jedoch auch Patientinnen und Patienten in das Anwendungsgebiet, die 1 Vortherapie erhalten haben und für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab infrage kommen. Dieses Kriterium wäre nach Schritt 7 daher bereits erfüllt. Die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Zweitlinientherapie ist daher für die obere Grenze nicht vorzunehmen.

Zu Schritt 9: Unsicherheitsspanne

Der pU begründet nicht, weshalb er die Spanne von $\pm 15\%$ als plausibel erachtet, um Unsicherheiten aus seiner Sicht angemessen zu berücksichtigen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Auf Basis von Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) zur Inzidenz und Prävalenz des KRK für die Jahre 2004 bis 2016 rechnet der pU insgesamt damit, dass die Inzidenz und Prävalenz des KRK und des mKRK in den nächsten Jahren leicht abnehmen werden.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

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

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

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des Rat-Sarcoma-viral-Oncogene (RAS)- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch Anti- vaskulär-endothelialer-Wachstumsfaktor(VEGF)- und Anti- vaskulär-endothelialer-Wachstumsfaktorrezeptor VEGFR-Substanzen induzierten Toxizität benannt, unter Auswahl von

- FOLFIRI ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab,
- FOLFIRI ± Cetuximab oder Panitumumab (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp),
- FOLFOX ± Bevacizumab,
- Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab,
- 5-FU ± Folinsäure ± Bevacizumab,
- Capecitabin ± Bevacizumab,
- Irinotecan als Monotherapie,
- Panitumumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp),
- Cetuximab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp),
- Trifluridin/Tipiracil,
- Irinotecan + Cetuximab (nur für Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp) und
- Encorafenib + Cetuximab (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation).

Für die beiden letztgenannten Therapien sind in Modul 3 O keine Angaben zu den Kosten enthalten, da diese Therapien zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie waren.

Vom pU herangezogene Behandlungsprotokolle

Für die vorliegende Bewertung werden die vom pU angegebenen Behandlungsprotokolle mit den Empfehlungen der Fachinformationen abgeglichen. Ist den Fachinformationen für die

jeweilige Therapie kein empfohlenes Behandlungsprotokoll zu entnehmen oder liegen Abweichungen von den Angaben des pU vor, so erfolgt ein zusätzlicher Abgleich mit Leitlinienempfehlungen [40,41] und im letzten Verfahren zu vorbehandeltem mKRRK herangezogenen Behandlungsprotokollen [42].

Der pU liefert je Therapie Angaben zu 1 Behandlungsprotokoll. Im Abgleich mit den oben genannten Quellen [40-42] sowie Fachinformationen liegen zumindest für die folgenden Therapien weitere Behandlungsprotokolle vor:

- FOLFIRI,
- FOLFOX ± Bevacizumab und
- 5-FU + Folinsäure.

Bei Zugrundelegung dieser Behandlungsprotokolle ergeben sich abweichende Kosten.

Für 5-FU + Bevacizumab legt der pU ein Behandlungsprotokoll zugrunde, das den oben genannten Quellen [40-42] sowie den Fachinformationen [43,44] nicht explizit zu entnehmen ist. Bei Zugrundelegung anderer Behandlungsprotokolle ergeben sich abweichende Kosten.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Quellen [6,40-53].

Für FOLFOX und CAPOX (jeweils sowohl mit als auch ohne Bevacizumab-Kombination) verweist der pU auf die S3-Leitlinie, in der eine Behandlungsdauer von nicht mehr als 6 Monaten empfohlen wird [40], und zieht die vom G-BA im letzten Verfahren zu vorbehandeltem mKRRK veranschlagte Behandlungsdauer [42] heran.

Für alle weiteren Therapien bzw. Therapiekomponenten wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Für Wirkstoffe, deren Verbrauch sich nach dem Körpergewicht richtet, veranschlagt der pU ein Körpergewicht von 77,0 kg. Dies entspricht dem durchschnittlichen Körpergewicht eines Erwachsenen gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2017 [54].

Für Wirkstoffe, deren Verbrauch sich nach der Körperoberfläche richtet, veranschlagt der pU eine Körperoberfläche von 1,90 m². Dies entspricht der Körperoberfläche, die sich aus der Anwendung der Du Bois-Formel [55] bei durchschnittlichen Körpermaßen für Erwachsene (77,0 kg, 172 cm) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2017 [54] ergibt.

Auf dieser Basis entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch je Behandlung den vom pU zugrunde gelegten Behandlungsprotokollen. Dabei ist Folgendes zu beachten:

- Je Therapie gelten die Angaben des pU für das 1. Behandlungsjahr. Je Folgejahr kann der Verbrauch
 - für die zu bewertende Therapie wegen Wegfall von Ipilimumab [6],
 - für FOLFOX ± Bevacizumab wegen Wegfall von FOLFOX [40],
 - für CAPOX ± Bevacizumab wegen Wegfall von CAPOX [40] und
 - für Cetuximab (sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit FOLFIRI) wegen ausschließlicher Erhaltungsdosis statt 1 Initialdosis [50] abweichen.
- Für Nivolumab und Bevacizumab geht der pU davon aus, dass je Behandlung Packungsreste verworfen werden. Wird wegen der Haltbarkeit von bis zu 30 Tagen (ohne Verdünnung oder bei Verdünnung mit Natriumchloridlösung [6]) bzw. 48 Tagen (bei Verdünnung mit Natriumchloridlösung [44]) Verwurf vermieden, so entsteht ein entsprechend geringerer Verbrauch.
- Für CAPOX veranschlagt der pU trotz der begrenzten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 3.2.1) keinen Verwurf der letzten Capecitabin-Packungen.
- Für Irinotecan als Monotherapie lässt sich mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen zu geringerer Wirkstärke ein geringerer Verwurf und eine wirtschaftlichere Alternative darstellen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab + Ipilimumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2021 wieder. Dabei ist Folgendes zu beachten:

- Für Capecitabin, 5-FU und Folsäure zieht der pU jeweils Festbeträge heran, er veranschlagt jedoch keine Rabatte auf Basis der Festbeträge. Werden diese Rabatte veranschlagt, so ergeben sich abweichende Kosten.
- Für CAPOX ± Bevacizumab kombiniert der pU Oxaliplatin- und ggf. Bevacizumab-Präparate verschiedener Hersteller. Es entstehen abweichende Kosten, wenn je Wirkstoff ausschließlich Präparate des gleichen Herstellers kombiniert werden.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass für Cetuximab (sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit FOLFIRI) Kosten für eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid anfallen, die jedoch mangels konkretisierender Angaben in der Fachinformation

[50] nicht zu beziffern sind. In der Konsequenz setzt der pU keine Kosten für die Prämedikation an.

Für alle Therapien entstehen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, beispielsweise für die ambulante Betreuung, Infusionen über mindestens 60 Minuten sowie die Überwachung der Leberfunktion, von Laborwerten und von kardiologischen und pulmonalen Parametern, die sich aus den Fachinformationen ergeben [6,43-53] und die der pU nicht veranschlagt.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern bzw. Kalziumfolinatlösungen veranschlagt der pU je Behandlung korrekt gemäß Hilfstaxe unter der Annahme, dass in jedem Fall je Wirkstoff 1 Zubereitung erfolgt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten enthalten Arzneimittelkosten sowie ggf. Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Arzneimittelkosten

Bei den vom pU zugrunde gelegten Behandlungsprotokollen sind die von ihm angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient für das 1. Behandlungsjahr (in der Größenordnung) plausibel, wobei Folgendes zu beachten ist:

- Für zumindest FOLFIRI, FOLFOX ± Bevacizumab, 5-FU + Folinsäure und 5-FU + Bevacizumab können sich bei anderen Behandlungsprotokollen abweichende Kosten ergeben (siehe Abschnitt 3.2).
- Für Nivolumab + Ipilimumab, FOLFOX ± Bevacizumab, CAPOX ± Bevacizumab und Cetuximab (sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit FOLFIRI) können die Kosten je Folgejahr abweichen (siehe Abschnitt 3.2.2).
- Für Irinotecan als Monotherapie können bei Verwendung einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen mit jeweils geringerer Wirkstärke niedrigere Kosten entstehen (siehe Abschnitt 3.2.2).
- Für FOLFIRI ± Kombinationspartner, FOLFOX ± Kombinationspartner, 5-FU + Folinsäure ± Bevacizumab und für Capecitabin ± Bevacizumab stellen die Angaben Überschätzungen dar im Vergleich zur Veranschlagung von Rabatten auf Basis der Festbeträge (siehe Abschnitt 3.2.3).
- Werden für CAPOX ± Bevacizumab ausschließlich Präparate des gleichen Herstellers kombiniert (siehe Abschnitt 3.2.3), so können höhere Kosten entstehen.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe

Für alle vom pU dargestellten Therapien entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die er nicht veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.4).

Für alle vom pU dargestellten Therapien sind seine Angaben zu Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe je Behandlung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass 14 % der Patientinnen und Patienten unter Nivolumab + Ipilimumab in der Zulassungsstudie CA209-142 die Therapie aufgrund von UE abbrechen.

Der pU erwartet, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten die Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab im ambulanten Bereich erhalten wird. Der Einsatz sei dennoch im stationären Versorgungsbereich möglich.

Weitere quantitative Angaben zu Versorgungsanteilen liegen in Modul 3 O nicht vor.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Nivolumab + Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|---|
| Erwachsene mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie ^b | patientenindividuelle Therapie ^{c, d} in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien, des RAS- und BRAF-Mutationsstatus, der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustandes und des Risikos der durch anti-VEGF und anti-VEGFR Substanzen induzierten Toxizität unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Bevacizumab oder Aflibercept oder Ramucirumab ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan (FOLFIRI) ± Cetuximab oder Panitumumab^e ▪ 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX) ± Bevacizumab ▪ Capecitabin + Oxaliplatin (CAPOX) ± Bevacizumab ▪ 5-Fluorouracil ± Folinsäure ± Bevacizumab ▪ Capecitabin ± Bevacizumab ▪ Irinotecan als Monotherapie ▪ Panitumumab als Monotherapie^e ▪ Cetuximab als Monotherapie^e ▪ Trifluridin / Tipiracil ▪ Irinotecan + Cetuximab^e ▪ Encorafenib + Cetuximab^f | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. eine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt.</p> <p>c. Auf eine FOLFIRI basierte Therapie in der Erstlinie sollte eine FOLFOX basierte Therapie in der Zweitlinie und auf eine FOLFOX basierte Therapie in der Erstlinie eine FOLFIRI basierte Therapie in der Zweitlinie folgen.</p> <p>d. Regorafenib ist derzeit in Deutschland außer Vertrieb und stellt daher zum jetzigen Zeitpunkt keine Therapieoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz wird Mitomycin ebenfalls nicht als geeignete Therapieoption im Rahmen der antineoplastischen Therapie nach Maßgabe des Arztes erachtet.</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E Mutation</p> <p>BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RAS: Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog; VEGF: vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor</p> | | |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a | Kommentar |
|--|--|--|--|
| Nivolumab + Ipilimumab | erwachsene Patientinnen und Patienten mit mKRK mit dMMR oder MSI-H nach vorheriger fluoropyrimidin-basierter Kombinationschemotherapie | 351–475 | Die Angabe ist hauptsächlich aus den folgenden Gründen mit Unsicherheit behaftet: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Anteilswerte für die Progression ins Stadium IV können abweichen. ▪ Die Daten weisen teilweise eine eingeschränkte Aktualität auf und / oder basieren auf abweichenden Populationen. ▪ Der pU schränkt generell – statt nur für die untere Grenze – auf Patientinnen und Patienten mit Initiierung der 2. Therapielinie ein. |
| <p>a. Angabe des pU dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; MSI-H: hohe Mikrosatelliten-Instabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | |

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € ^a | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^{a, b} | Jahrestherapiekosten in € ^a | Kommentar ^c |
|--|---|--------------------------------------|---|---|--|---|
| Nivolumab + Ipilimumab | erwachsene Patientinnen und Patienten mit mKRK mit dMMR oder MSI-H nach vorheriger fluoropyrimidin-basierter Kombinationschemotherapie ^d | 102 559,27 | 0 | 1995,10 | 104 554,37 | Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind für das 1. Jahr plausibel. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel unter der Annahme, dass in jedem Fall eine Zubereitung erfolgt. Je Folgejahr können die Kosten abweichen. |
| Capecitabin | erwachsene Patientinnen und Patienten mit mKRK mit dMMR oder MSI-H nach vorheriger fluoropyrimidin-basierter Kombinationschemotherapie ^d | 2855,80 | 0 | 0 | 2855,80 | Die Angaben zu den Arzneimittelkosten stellen im Vergleich zur Veranschlagung von Rabatten auf Basis der Festbeträge Überschätzungen dar. Die vom pU gelieferten Angaben gelten für das 1. Jahr, wobei die Kosten für FOLFIRI + Cetuximab je Folgejahr abweichen können. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel unter der Annahme, dass in jedem Fall je betroffenem Wirkstoff 1 Zubereitung erfolgt. Für Cetuximab ist die Zubereitung allerdings nicht zwingend. |
| Capecitabin + Bevacizumab | | 41 356,26–79 374,21 | 0 | 1235,40 | 42 591,66–80 609,61 | |
| FOLFIRI | | 25 704,01 | 0 | 5246,10 | 30 950,11 | |
| FOLFIRI + Bevacizumab | | 63 963,22–102 222,42 | 0 | 7099,20 | 71 062,42–109 321,62 | |
| FOLFIRI + Aflibercept | | 65 786,30 | 0 | 7360,20 | 73 146,50 | |
| FOLFIRI + Ramucirumab | | 100 114,59 | 0 | 7099,20 | 107 213,79 | |
| FOLFIRI + Cetuximab | | 99 940,49 | 0 | 8945,20 | 108 885,69 | |
| FOLFIRI + Panitumumab | | 105 088,99 | 0 | 7099,20 | 112 188,19 | |
| 5-FU + Folinsäure | | 9359,36 | 0 | 6264,00 | 15 623,36 | |
| 5-FU + Folinsäure + Bevacizumab | | 47 618,57–85 877,77 | 0 | 8117,10 | 55 735,67–93 994,87 | |

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € ^a | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^{a, b} | Jahres-therapiekosten in € ^a | Kommentar ^c |
|--|---|--------------------------------------|---|---|---|--|
| 5-FU + Bevacizumab | erwachsene Patientinnen und Patienten mit mKRK mit dMMR oder MSI-H nach vorheriger fluoropyrimidin-basierter Kombinationschemotherapie ^d | 39 357,92– 77 617,12 | 0 | 6081,30 | 45 439,22– 83 698,42 | Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel unter der Annahme, dass in jedem Fall je Wirkstoff 1 Zubereitung erfolgt. |
| FOLFOX | | 8884,78 | 0 | 3852,00 | 12 736,78 | Für das 1. Jahr stellen die Angaben zu den Arzneimittelkosten im Vergleich zur Veranschlagung von Rabatten auf Basis der Festbeträge Überschätzungen dar. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel unter der Annahme, dass in jedem Fall je Wirkstoff 1 Zubereitung erfolgt. Je Folgejahr können die Kosten abweichen. |
| FOLFOX + Bevacizumab | | 47 143,99– 85 403,19 | 0 | 5705,10 | 52 849,09– 91 108,29 | |
| CAPOX | | 5309,07 | 0 | 648,00 | 5957,07 | Für das 1. Jahr sind die Angaben zu den Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel. Werden je Wirkstoff ausschließlich Präparate des gleichen Herstellers kombiniert, so können höhere Kosten entstehen. Die Angaben zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Je Folgejahr können die Kosten abweichen. |
| CAPOX + Bevacizumab | | 43 809,53– 81 827,48 | 0 | 1883,40 | 45 692,93– 83 710,88 | |
| Irinotecan | | 20 427,08 | 0 | 1409,40 | 21 836,48 | Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel, wobei durch eine höhere Anzahl an Durchstechflaschen mit jeweils geringerer Wirkstärke niedrigere Kosten entstehen können. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. |
| Panitumumab | | 79 384,98 | 0 | 1853,10 | 81 238,08 | Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. |
| Trifluridin/Tipiracil | | 43 985,80 | 0 | 0 | 43 985,80 | |

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € ^a | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^{a, b} | Jahres-therapiekosten in € ^a | Kommentar ^c |
|---|---|--------------------------------------|---|---|---|---|
| Cetuximab | erwachsene Patientinnen und Patienten mit mKRK mit dMMR oder MSI-H nach vorheriger fluoropyrimidin-basierter Kombinationschemotherapie ^d | 74 236,48 | 0 | 3699,10 | 77 935,58 | Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind für das 1. Jahr plausibel. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Je Folgejahr können die Kosten abweichen. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel unter der Annahme, dass in jedem Fall eine Zubereitung erfolgt. |
| Irinotecan + Cetuximab | Kombinationschemotherapie ^d | in Modul 3 O nicht angegeben | | | | Es liegen keine Angaben vor, da diese Therapien zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie waren. |
| Encorafenib + Cetuximab | | | | | | |
| <p>a. Angaben des pU</p> <p>b. bei mehreren Wirkstoffen mit Kosten gemäß Hilfstaxe eigene Berechnung (Summe auf Basis der Angaben des pU)</p> <p>c. Die Bewertung gilt für die vom pU zugrunde gelegten Behandlungsprotokolle. Für zumindest die folgenden Therapien liegen weitere Behandlungsprotokolle vor, bei deren Zugrundelegung sich abweichende Kosten ergeben: FOLFIRI, FOLFOX ± Bevacizumab und 5-FU + Folinsäure. Für 5-FU + Bevacizumab legt der pU ein Behandlungsprotokoll zugrunde, das den vorliegenden Quellen nicht explizit zu entnehmen ist. Bei Zugrundelegung anderer Behandlungsprotokolle ergeben sich abweichende Kosten.</p> <p>d. Panitumumab, Cetuximab (sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit FOLFIRI) und Irinotecan + Cetuximab jeweils nur für Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp. Encorafenib + Cetuximab nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; FOLFOX: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; MSI-H: hohe Mikrosatelliten-Instabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAS: Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog</p> | | | | | | |

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„In der aktuellen Fachinformation für OPDIVO® sind folgende Anforderungen an die qualitäts-gesicherte Anwendung genannt:

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.

Nivolumab darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden. Die Nivolumab-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden.

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

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , Patienten mit aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen, Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung oder Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, Patienten mit immunvermittelten Nebenwirkungen, Patienten mit Infusionsreaktionen, Patienten mit einer kontrollierten Natriumdiät sowie schwangere und stillende Frauen fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Bedingungen und Einschränkungen für die Abgabe und die sichere und wirksame Anwendung von Nivolumab sind in der Anlage II der Summary of Product Characteristics (SmPC) beschrieben. BMS setzt als zusätzliches Kommunikationsmaterial zur Risikominimierung entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde die Patientenkarte ein.

Die Patientenkarte enthält die Beschreibung wichtiger Anzeichen bzw. Symptome, bei denen der behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist. Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Nivolumab behandelt wird.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Bristol-Myers Squibb. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, and Nivolumab in Combination With Other Anti-cancer Drugs, in Colon Cancer That Has Come Back or Has Spread [online]. 2019 [Zugriff: 27.08.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02060188>.
4. Bristol-Myers Squibb International. A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent and Metastatic Microsatellite High (MSI-H) Colon Cancer [online]. [Zugriff: 27.08.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003939-30.
5. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36(8): 773-779. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9901>.
6. Bristol Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 11.08.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. European Medicines Agency. Opdivo; Assessment Report [online]. 2021 [Zugriff: 03.08.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-1840-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
8. Fujii H, Matsushashi N, Kitahora M et al. Bevacizumab in Combination with TAS-102 Improves Clinical Outcomes in Patients with Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Study. *Oncologist* 2019; 25(3): e469-e476. <https://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0541>.
9. Quan Q, Huang Y, Chen Q et al. Impact of Serum Apolipoprotein A-I on Prognosis and Bevacizumab Efficacy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: a Propensity Score-Matched Analysis. *Transl Oncol* 2017; 10(2): 288-294. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tranon.2017.01.006>.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-208 - Nivolumab zur Behandlung des metastasiertem Kolorektalkarzinoms [unveröffentlicht]. 2020.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-43_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung_Rapid-Report_V1-1.pdf.
12. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *BMJ* 2019; 367: 15657. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.15657>.
13. Williamson E, Morley R, Lucas A et al. Propensity scores: from naive enthusiasm to intuitive understanding. *Stat Methods Med Res* 2012; 21(3): 273-293. <https://dx.doi.org/10.1177/0962280210394483>.
14. Bennouna J, Sastre J, Arnold D et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(1): 29-37. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70477-1](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70477-1).
15. Lilly Deutschland. Ramucirumab (Cyramza): Modul 4A - Kombinationstherapie mit FOLFIRI zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom mit Tumorprogress während oder nach vorausgangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin [online]. 2016 [Zugriff: 18.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1398/2016-02-23_Modul4A_Ramucirumab.pdf.
16. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25(12): 1539-1544. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.09.6305>.
17. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1408-1417. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805019>.
18. Cohen R, Bennouna J, Meurisse A et al. RECIST and iRECIST criteria for the evaluation of nivolumab plus ipilimumab in patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the GERCOR NIPICOL phase II study. *J Immunother Cancer* 2020; 8(2). <https://dx.doi.org/10.1136/jitc-2020-001499>.
19. GERCOR. RECIST 1.1 and iRECIST evaluation for patients with deficient MMR and/or MSI Metastatic Colorectal Cancer treated with nivolumab and ipilimumab. A GERCOR open-label phase II study NIPICOL C17-01 [online]. [Zugriff: 27.08.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002442-72.
20. GERCOR - Multidisciplinary Oncology Cooperative Group. Interest of iRECIST Evaluation for DCR for Evaluation of Patients With Deficient MMR and /or MSI Metastatic Colorectal Cancer Treated With Nivolumab and Ipilimumab [online]. 2021 [Zugriff: 27.08.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03350126>.

21. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.
22. Wittekind C. Kolon und Rektum. In: Wittekind C (Ed). TNM Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-VCH; 2017. S. 97-102.
23. Asano H, Kojima K, Ogino N et al. Postoperative recurrence and risk factors of colorectal cancer perforation. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32(3): 419-424. <https://dx.doi.org/10.1007/s00384-016-2694-3>.
24. Beck DE, Reickert CA, Margolin DA et al. Local recurrence, distant recurrence and survival of rectal cancer. *Ochsner J* 2006; 6(2): 59-63.
25. Mejri N, Dridi M, Labidi S et al. Annual hazard rate of relapse of stage II and III colorectal cancer after primary therapy. *Clin Transl Oncol* 2017; 19(12): 1524-1530. <https://dx.doi.org/10.1007/s12094-017-1696-0>.
26. Tokodai K, Narimatsu H, Nishida A et al. Risk factors for recurrence in stage II/III colorectal cancer patients treated with curative surgery: The impact of postoperative tumor markers and an infiltrative growth pattern. *J Surg Oncol* 2016; 114(3): 368-374. <https://dx.doi.org/10.1002/jso.24320>.
27. Fujiyoshi K, Yamamoto G, Takenoya T et al. Metastatic Pattern of Stage IV Colorectal Cancer with High-Frequency Microsatellite Instability as a Prognostic Factor. *Anticancer Res* 2017; 37(1): 239-247. <https://dx.doi.org/10.21873/anticancerres.11313>.
28. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014; 20(20): 5322-5330. <https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0332>.
29. Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 100(2): 266-273. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6604867>.
30. Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(15): 1151-1156. <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djt173>.
31. Noepel-Duennebacke S, Juetten H, Schulmann K et al. Association of high microsatellite instability (MSI-H) with a high immunoscore (IS) compared to PD-L1 expression and increased survival in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with oxaliplatin (Ox) and fluoropyrimidine (FP): A pooled analysis of the AIO KKR 0207 and RO91 trials. *J Clin Oncol* 2017; 35(15_suppl): 3595. https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3595.

32. Goldstein J, Tran B, Ensor J et al. Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H). *Ann Oncol* 2014; 25(5): 1032-1038. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu100>.
33. Kim JE, Hong YS, Ryu MH et al. Association between deficient mismatch repair system and efficacy to irinotecan-containing chemotherapy in metastatic colon cancer. *Cancer Sci* 2011; 102(9): 1706-1711. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1349-7006.2011.02009.x>.
34. Frenkel M. Refusing treatment. *Oncologist* 2013; 18(5): 634-636. <https://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0436>.
35. Knopf KB, Iqbal SU, Thompson SF et al. Survival outcomes in U.S. patients with metastatic colorectal cancer: A retrospective database analysis. *J Clin Oncol* 2013; 31(15_suppl): e14576. https://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e14576.
36. Strohbach F. Subgruppenanalyse des metastasierten kolorektalen Karzinoms in der ambulanten Versorgung (3.937 Patienten) - Hannover-Meeting „State of the Art“ 21./22.01.2011 [online]. 2011 [Zugriff: 21.12.2020]. URL: <https://www.rgb-onkologie.de/en/publikationen/details/file/64ec2ea0f4e34367323756b9a18d6939/?eID=downloadManager>.
37. Tampellini M, Di Maio M, Baratelli C et al. Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer in a Real-World Scenario: Probability of Receiving Second and Further Lines of Therapy and Description of Clinical Benefit. *Clin Colorectal Cancer* 2017; 16(4): 372-376. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2017.03.019>.
38. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2019 [online]. 2020 [Zugriff: 16.11.2020]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
39. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2019 [online]. 2020 [Zugriff: 16.11.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.
40. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom [online]. 2019 [Zugriff: 26.08.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_2/LL_KRK_Langversion_2.1.pdf.
41. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Kolon- und Rektumkarzinom – medikamentöse Tumortherapie [online]. 2017 [Zugriff: 19.08.2021]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/addendums/kolon-und-rektumkarzinom-medikamentoesse-tumortherapie?show_content=1.

42. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Encorafenib (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Kolorektalkarzinom mit BRAF-V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie, in Kombination mit Cetuximab) [online]. 2020 [Zugriff: 26.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7149/2020-12-17_AM-RL-XII_Encorafenib_D-551_TrG.pdf.
43. Medac. 5-FU medac 50 mg/ml, Injektionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 18.08.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
44. MSD. Aybintio [online]. 2021 [Zugriff: 18.08.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
45. Amgen. Vectibix 20 mg/ml Konzentrat [online]. 2019 [Zugriff: 18.08.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
46. AqVida. Irinotecan HCl AqVida 20 mg/ml Konzentrat [online]. 2021 [Zugriff: 18.08.2021]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.
47. Hexal. Capecitabin HEXAL Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 18.08.2021]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.
48. Lilly. Cyramza 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 18.08.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
49. Medac. Medoxa 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2019 [Zugriff: 18.08.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
50. Merck. Erbitux 5 mg/ml Infusionslösung [online]. 2019 [Zugriff: 18.08.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
51. Ribosepharm. Ribofolin [online]. 2017 [Zugriff: 18.08.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
52. Sanofi Genzyme. ZALTRAP 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 18.08.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
53. Servier Deutschland. Lonsurf [online]. 2020 [Zugriff: 18.08.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
54. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
55. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-311.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

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

| Suchstrategie |
|--|
| (colorectal cancer OR rectal cancer OR colorectal neoplasm OR colon cancer OR rectum cancer OR CRC) [CONDITION OR DISEASE] AND (nivolumab OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538) AND (Ipilimumab OR MDX-010 OR MDX-CTLA-4 OR BMS-734016) [Other TERMS] |

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

| Suchstrategie |
|---|
| (colorecta* OR recta* OR colo* OR rectu* OR CRC) AND (nivolumab* OR BMS-936558 OR BMS936558 OR (BMS 936558) OR MDX-1106 OR MDX1106 OR (MDX 1106) OR ONO-4538 OR ONO4538 OR (ONO 4538)) AND (Ipilimumab* OR MDX-010 OR MDX010 OR (MDX 010) OR MDX-CTLA-4 OR mdxctla4 OR (mdx ctla 4) OR BMS-734016 OR bms734016 OR (bms 734016)) |

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

| Suchstrategie |
|--|
| Ipilimumab OR MDX-010 OR MDX010 OR MDX 010 OR MDX-CTLA-4 OR mdxctla4 OR mdx ctla 4 OR BMS-734016 OR bms734016 OR bms 734016 [Intervention] AND Colon OR rectal OR colorectal OR rectum OR CRC [Condition] /Recruitment status is ALL |

Anhang B Studiencharakteristika der nicht randomisierten Vergleiche

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. patientenindividuelle Therapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|-------------------------------|---|---|---|--|--|---|
| Nivolumab + Ipilimumab | | | | | | |
| CA209-142 | nicht kontrollierte prospektive Kohortenstudie ^b , offen | Kohorte 2: Erwachsene ^c mit dMMR oder MSI-H metastasiertem oder rezidivierendem Kolorektalkarzinom nach Progress während oder nach ≥ 1 fluoropyrimidin-basierter Kombinationschemotherapie bzw. Intoleranz gegenüber dieser Therapie, ECOG ≤ 1 | Kohorte 2: Nivolumab + Ipilimumab (N = 119) | Screening: 4 Wochen Behandlung ^d : bis zum Krankheitsprogress, dem Auftreten inakzeptabler Toxizität, dem Widerruf der Einverständniserklärung oder dem Studienende Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal 5 Jahre ^e | 31 Zentren in Australien, Belgien, Frankreich, Irland, Italien, Kanada, Spanien, USA Zeitraum: 03/2014-laufend Datenschnitte: 18.08.2017 (Interimsanalyse) 10/2020 ^f (Interimsanalyse) | primär: ORR (nach Beurteilung der Prüffärztin / des Prüfarztes) sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs |

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. patientenindividuelle Therapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|--|--|---|---|--|--|---|
| Nivolumab + Ipilimumab vs. Patientenindividuelle Therapie | | | | | | |
| CA209-6EP ^g | nicht randomisierte Kohortenstudie mit adjustiertem indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator, offen | <p><u>Interventionsarm:</u> Kohorte 2 der Studie CA209-142</p> <p><u>Vergleichsarm</u> (Flatiron-Health-Kohorte): Erwachsene^{c, h} mit dMMR oder MSI-H metastasiertem Kolorektalkarzinom, die nach ≥ 1 Vortherapie mit mindestens Fluoropyrimidin kombiniert mit Oxaliplatin oder Irinotecan eine Folgetherapie erhalten haben, ECOG ≤ 1</p> | <p><u>Interventionsarm</u> (Kohorte 2 der Studie CA209-142): Nivolumab + Ipilimumab (N = 119)</p> <p><u>Vergleichsarm</u> (IPD aus Flatiron-Health-Datenbank): patientenindividuelle Therapie (N = 146)</p> | <p><u>Interventionsarm:</u> s. CA209-142</p> <p><u>Vergleichsarm:</u> Screening: k. A. Behandlung: k. A. Beobachtung: bis zum Tod, letztes Kontaktdaten, Behandlung mit einer immunonkologischen oder experimentellen Therapie</p> | <p><u>Interventionsarm:</u> s. CA209-142</p> <p><u>Vergleichsarm:</u> über 265 Studienzentren in den USA</p> <p>Zeitraumⁱ: 01.01.2013 – 31.01.2021</p> <p>Datenschnittⁱ: 01/2021</p> | <p>primär: Gesamtüberleben^j</p> |

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab + Ipilimumab vs. patientenindividuelle Therapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|---|---------------|------------|---|--------------|-----------------------------------|---|
| <p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4.</p> <p>b. Alle Angaben in den Tabellen beziehen sich auf die zulassungsrelevante Kohorte 2. Weitere Kohorten der Studie umfassten folgende Interventionen und Indikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kohorte 1: Nivolumab-Monotherapie in MSI-H mKRK; ▫ Kohorte 3: Nivolumab + Ipilimumab in der Erstlinie in MSI-H mKRK; ▫ Kohorte 4: Nivolumab + Ipilimumab + Cobimetinib in pMMR / Nicht-MSI-H mKRK; ▫ Kohorte 5: Nivolumab + BMS-986016 in MSI-H mKRK; ▫ Kohorte 6: Nivolumab + Daratumumab in Nicht-MSI-H mKRK ▫ Kohorte 7: Nivolumab + Ipilimumab in Nicht-MSI-H mKRK und nach mind. 2 vorangegangenen Therapien <p>c. Patientinnen und Patienten mit aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen wurden ausgeschlossen.</p> <p>d. Optional konnte die Behandlung auch mit dem Erreichen des maximalen klinischen Effekts beendet werden.</p> <p>e. Mit Protokoll Amendment 9 vom 08.06.2020 wurde das Follow-up für das Gesamtüberleben von 3 auf ein Minimum von 5 Jahre verlängert.</p> <p>f. vom pU für das Dossier vorgelegter Datenschnitt.</p> <p>g. Vom pU für die Nutzenbewertung konzipierte Studie, in der die Kohorte 2 der Studie CA209-142 dem Studienarm A und eine aus retrospektiven Patientendaten des Flatiron-Health-Registers zusammengestellte Kohorte dem Studienarm B entsprechen.</p> <p>h. Patientinnen und Patienten, die in der Erst- oder Zweitlinie eine immunonkologische Therapie erhalten hatten, wurden ausgeschlossen.</p> <p>i. Es wurden Daten von Patientinnen und Patienten extrahiert, die im Zeitraum zwischen dem 1.1.2013 und dem 31.1.2021 mit mKRK diagnostiziert wurden. Im Flatiron-Health-Register liegen für diesen Zeitraum Daten zu mKRK-Patientinnen und Patienten vor.</p> <p>j. Wurde als einziger Endpunkt erhoben.</p> <p>dMMR: DNA-Mismatch-Reparatursystem defizient; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IPD: individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angabe; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; MSI-H: hohe Mikrosatelliten-Instabilität; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; ORR: objektive Ansprechrates; pMMR: DNA-Mismatch-Reparatursystem profizient; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | | | | | |

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – weitere Untersuchungen

| Studie | Intervention | Vor- und Begleitbehandlung |
|--|---|---|
| CA209-142 ^a | <p>Kombinationsphase^b alle 3 Wochen für 4 Zyklen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab 3 mg/kg KG, i. v.^c + ▪ Ipilimumab 1 mg/kg KG, i. v.^d <p>Monotherapiephase^e anschließend alle 2 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab 3 mg/kg KG i. v.^e <p>Dosisanpassungen waren nicht erlaubt^f</p> | <p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 Vorbehandlung mit einem Fluoropyrimidin in Kombination mit Oxaliplatin oder Irinotecan^g <p>Nicht erlaubte Vorbehandlungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Kortikosteroide (> 10 mg/Tag Prednison-Äquivalente) oder andere Immunsuppressiva ≤ 14 Tage vor erster Verabreichung der Studienmedikation ▪ Therapien mit Antikörpern gegen PD-1, PD-L1 oder CTLA-4 sowie mit Medikamenten, die gegen T-Zell co-stimulierende oder Immun-Checkpoint-Wege gerichtet sind ▪ Chemotherapie, kurative Strahlentherapie, Biologika zur Krebsbehandlung oder experimentelle Therapien ≤ 28 Tage vor erster Verabreichung der Studienmedikation |
| Flatiron-Health-Datenbank (Daten für die Vergleichstherapie der Studie CA209-6EP) ^h | patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes ⁱ | <p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 Vorbehandlung mit einem Fluoropyrimidin in Kombination mit Oxaliplatin oder Irinotecan <p>Nicht erlaubte Vorbehandlungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ immunonkologische Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms ▪ experimentelle Wirkstoffe im Rahmen einer klinischen Studie |
| <p>a. Die Angaben beziehen sich nur auf die Kohorte 2 der Studie. b. Die beiden Wirkstoffe wurden für 4 aufeinanderfolgende Dosen kombiniert, die jeweils alle 3 Wochen verabreicht wurden. Die Ipilimumab-Infusion folgte der Nivolumab-Infusion. c. Infusion über 60 Minuten. Die laut FI vorgeschlagene Infusionsdauer beträgt 30 Minuten. Die Abweichung wurde im Rahmen der Zulassung durch die EMA begründet [7]. Mit Protokoll Amendment 9 vom 08.06.2020 wurde die Infusionsdauer auf 30 Minuten reduziert. d. Infusion über 90 Minuten. Die laut FI vorgeschlagene Infusionsdauer beträgt 60 Minuten. Die Abweichung wurde im Rahmen der Zulassung durch die EMA begründet [7]. e. Angeschlossen an die Kombinationsphase erfolgte die Infusion alle 2 Wochen bis zum Krankheitsprogress. Laut FI soll in der Monotherapiephase eine KG-unabhängige Infusion von 240 mg durchgeführt werden. Diese Abweichung wurde im Rahmen der Zulassung durch die EMA begründet [7]. f. Therapieverzögerungen aufgrund von UEs waren bis zu 6 Wochen erlaubt. g. Patientinnen und Patienten, die aktiv einer Chemotherapie widersprachen, konnten dennoch eingeschlossen werden. Dies traf auf 1 Person in der Studie zu. h. Aufgeführt sind nur Angaben zum Vergleichsarm der Studie CA209-6EP, der die vom pU herangezogenen IPD aus Flatiron-Health-Datenbank (Flatiron-Health-Kohorte) umfasst. Der Interventionsarm der Studie CA209-6EP ist die Kohorte 2 der Studie CA209-142. Die Angaben zu dieser Kohorte sind in dieser Tabelle dargestellt. i. Patientenindividuelle Angaben zur Dosierung und Verabreichungsschemata der Therapien liegen nicht vor. EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur, FI: Fachinformation; KG: Körpergewicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> | | |

Anhang C Angaben zu Therapien zum Studienbeginn

Tabelle 11: Therapie zum Studienbeginn der Patientinnen und Patienten der Flatiron-Health-Datenbank (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Therapie zum Studienbeginn, n (%) | zVT N ^a = 146 |
|---|-----------------------------|
| CA209-6EP | |
| FOLFIRI, Bevacizumab | 26 (17,8) |
| FOLFIRI | 13 (8,9) |
| FOLFOX, Bevacizumab | 10 (6,8) |
| FOLFIRI, Cetuximab | 9 (6,2) |
| FOLFIRI, Panitumumab | 8 (5,5) |
| Irinotecan, Cetuximab | 7 (4,8) |
| Irinotecan, Panitumumab ^b | 5 (3,4) |
| Regorafenib ^{b,c} | 5 (3,4) |
| Capecitabine, Irinotecan, Bevacizumab ^b | 4 (2,7) |
| FOLFIRI, Bevacizumab-Awwb ^d | 4 (2,7) |
| Trifluridin/Tipiracil | 4 (2,7) |
| FOLFIRI, Ramucirumab | 3 (2,1) |
| FOLFOX | 3 (2,1) |
| FOLFOX, Panitumumab ^b | 3 (2,1) |
| Fluorouracil, Leucovorin, Bevacizumab | 3 (2,1) |
| Irinotecan | 3 (2,1) |
| Panitumumab | 3 (2,1) |
| Capecitabine, Bevacizumab | 2 (1,4) |
| Capecitabine, Bevacizumab-Awwb ^d | 2 (1,4) |
| FOLFIRI, Ziv-Aflibercept | 2 (1,4) |
| FOLFOXIRI, Bevacizumab ^b | 2 (1,4) |
| Fluorouracil, Leucovorin, Bevacizumab-Awwb ^d | 2 (1,4) |
| Irinotecan, Bevacizumab ^b | 2 (1,4) |
| Bevacizumab, Cetuximab ^b | 1 (0,7) |
| Binimetinib ^e , Encorafenib, Cetuximab ^b | 1 (0,7) |
| Binimetinib ^e , Panitumumab ^b | 1 (0,7) |
| CAPEOX, Bevacizumab-Awwb ^d | 1 (0,7) |
| Capecitabine, Irinotecan, Cetuximab ^b | 1 (0,7) |
| Capecitabine, Irinotecan, Ziv-Aflibercept ^b | 1 (0,7) |
| Capecitabine, Panitumumab ^b | 1 (0,7) |
| Cetuximab, Panitumumab ^b | 1 (0,7) |
| Daratumumab/Hyaluronidase-Fihj ^e , Lenalidomide ^{b,e} | 1 (0,7) |
| FOLFIRI, Bevacizumab, Panitumumab ^b | 1 (0,7) |
| FOLFIRI, Bevacizumab-Bvzr ^d | 1 (0,7) |
| FOLFIRI, Cetuximab, Panitumumab ^b | 1 (0,7) |
| FOLFIRI, Hydroxyurea, Bevacizumab ^b | 1 (0,7) |

Tabelle 11: Therapie zum Studienbeginn der Patientinnen und Patienten der Flatiron-Health-Datenbank (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Therapie zum Studienbeginn, n (%) | zVT N ^a = 146 |
|---|-----------------------------|
| FOLFOX, Bevacizumab-Awwb ^d | 1 (0,7) |
| FOLFOX, Ziv-Aflibercept ^b | 1 (0,7) |
| FOLFOXIRI ^b | 1 (0,7) |
| FOLFOXIRI, Bevacizumab, Cetuximab ^b | 1 (0,7) |
| FOLFOXIRI, Cetuximab ^b | 1 (0,7) |
| Irinotecan, Vemurafenib ^c , Cetuximab ^b | 1 (0,7) |
| Larotrectinib ^b | 1 (0,7) |
| Oxaliplatin ^b | 1 (0,7) |

a. Entspricht der Gesamtpopulation, die für die IPTW-Analyse (Hauptanalyse des pU) herangezogen wurde.
b. Keine vom G-BA im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgeführte Therapiekombination.
c. Nicht im deutschen Versorgungskontext verfügbar.
d. Biosimilar von Bevacizumab
e. Wirkstoff nicht für metastasiertes Kolorektalkarzinom zugelassen

CAPEOX: Capecitabin + Oxaliplatin; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan;
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl Patientinnen und Patienten

Anhang D Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Dietrich, Christoph Frank | Nein | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein |

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?